

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона методом вольтамперометрии

УДК 611.018.54:543.552

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент (ОСГН,ШБИП)	Маланина В.А.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Л. А.	-		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Е.В.	к.х.н., доцент		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Уровень образования магистратура
 Отделение химической инженерии
 Период выполнения (осенний / весенний семестр 2019 /2020 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
15.04.2020г	Литературный обзор по теме	20
01.05.2020	Методики эксперимента	30
15.05.2020	Обсуждение результатов	50

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Е.В.	к.х.н., доцент		

ОТЗЫВ руководителя о магистерской диссертации

Студент	Окружная Анастасия Вячеславовна
---------	---------------------------------

Направление / специальность	Химическая технология/Анализ и контроль в биотехнологических и фармацевтических производствах
-----------------------------	---

Отделение школы	Отделение химической инженерии	Школа	Инженерная школа природных ресурсов
-----------------	--------------------------------	-------	-------------------------------------

Тема работы
Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона методом вольтамперометрии

Работа содержит пояснительную записку на 149 листах в формате А4.
Работа выполнена в соответствии с заданием и в полном объеме.

Характеристика работы в целом.

Указывается мнение руководителя о работе в целом: тематика работы, цели и задачи работы, степень раскрытия тематики, актуальность, практическая значимость и т.д., дается оценка достижения каждого из запланированных результатов обучения по образовательной программе. Необходимо отметить качество оформление ВКР и степень соответствие Положению о ВКР. Необходимо указать научную новизну для магистерской работы.

Магистерская работа Окружной А.В. посвящена исследованию суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови человека при нейродегенеративных заболеваниях методом вольтамперометрии, что представляет несомненный интерес и является актуальной темой. Магистрантом дано теоретическое обоснование и проведены исследования по изучению суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови лиц, страдающих нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и Пика). Также исследована динамика изменения показателя при прохождении больными терапевтического курса с использованием фармацевтического препарата, обладающего антиоксидантными свойствами.

Выводы к представленной выпускной квалификационной работе адекватны её содержанию и позволяют достаточно чётко и наглядно оценить результаты проведённых исследований. Личный вклад Окружной А.В. в экспериментальные исследования, систематизацию и анализ полученных результатов, теоретическое обоснование, представляется определяющим и не вызывает сомнений.

Диссертация Окружной А.В. является законченной самостоятельной научно-исследовательской работой с хорошо раскрытой тематикой, а также соответствует «Положению о ВКР» и имеет качественное оформление.

Магистрант в полной мере достиг каждого из запланированных результатов обучения по образовательной программе и хорошо справился с поставленными перед ним задачами.

В целом, выполненная магистерская диссертация является самостоятельным, завершённым, оригинальным научным трудом, содержит элементы новизны и

практической значимости.

Характеристика работы студента.

Указывается мнение руководителя о личных качествах автора работы, основное внимание должно быть уделено мотивации, отношению к выполняемой работе, проявленная студентом самостоятельность при выполнении работы, плановость, дисциплинированность, умение пользоваться литературным материалом.

За период выполнения магистерской диссертации Окружнова А.В. проявила себя в качестве грамотного исследователя с высоким интеллектуальным потенциалом, способного эффективно усвоить и выполнить поставленную исследовательскую задачу. Благодаря присущей целеустремленности в научном поиске, в сочетании с хорошими способностями к анализу и обобщению материала, соискатель сумела достичь поставленной цели при написании диссертационной работы.

Тема работы «Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона методом вольтамперометрии» несет актуальную медико-социальную нагрузку. В процессе написания диссертации магистрантом проделан большой объем исследовательской работы, выразившийся в изучении научной и методической литературы, нормативных документов.

Календарный график выполнения диссертации магистрантом соблюдался дисциплинированно. Задание по подготовке магистерской диссертации выполнено полностью. Материал изложен литературно, логически последовательно и оформлен в соответствии с установленными требованиями. Как научный руководитель, могу утверждать, что цель диссертационной работы Окружновой А.В. достигнута, не вызывает сомнения научная и практическая значимость работы. По объёму выполненных исследований, их теоретическому и практическому значению, новизне считаю возможным присвоение Окружновой Анастасии Вячеславовны академической степени «Магистр» по направлению «Химическая технология». Оценка работы магистранта в период выполнения выпускной квалификационной работы – отлично.

Отрицательные стороны работы.

Из недостатков работы можно отметить то, что в тексте работы имеются некоторые опечатки, неточности, стилистические ошибки.

Положительные стороны работы.

Положительными сторонами работы являются актуальность выбранной тематики и хорошее раскрытие.

Выполненная работа может быть признана законченной квалификационной работой, соответствующей всем требованиям, а ее автор,

Окружнова Анастасия Вячеславовна

заслуживает оценки:

отлично

и присуждения степени магистра по:

направление / специальность

Химическая технология / Анализ и контроль в биотехнологических и фармацевтических производствах

Руководитель:
Доцент ОХИ ИШПР ТПУ

Воронова О.А.

« 03 » июня 2020 г.

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»

Планируемые результаты обучения

Код	Результат обучения	Требования ФГОС ВО, СУОС, критериев АИОР, и/или заинтересованных сторон
Общие по направлению подготовки		
P1	Применять глубокие естественно-научные, математические и инженерные знания для создания новых материалов	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ОПК-3, ПК-1, 2, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.10), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P2	Использовать глубокие знания в области современных технологий химического производства для решения междисциплинарных инженерных задач	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК - 2, 4-7, ОПК-3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P3	Ставить и решать инновационные задачи инженерного анализа, связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-2, 14), Критерий 5 АИОР (п. 2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на мировом рынке	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-4, 5, 6), Критерий 5 АИОР (п. 2.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области создания новых материалов, современных химических технологий, нанотехнологий	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-1, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P6	Внедрять, эксплуатировать современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-4-7), Критерий 5 АИОР (п. 2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
Универсальные компетенции		
P7	Использовать <i>глубокие знания по проектному менеджменту</i> для ведения инновационной инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-1, ПК-8, 13), Критерий 5 АИОР (п. 3.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P8	<i>Активно владеть иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-4, ОПК-1, ОПК-5), Критерий 5 АИОР (п. 3.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .

P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве члена и руководителя группы, состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность следовать корпоративной культуре организации	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-3, ПК-9, ОПК-2), Критерий 5 АИОР (п. 3.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Код	Результат обучения	Требования ФГОС ВО, СУОС, критериев АИОР, и/или заинтересованных сторон
P10	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-3, ПК-6, 10), Критерий 5 АИОР (п. 3.4, 3.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P11	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-6, ПК-11), Критерий 5 АИОР (3.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
Профиль Анализ и контроль в биотехнологических и фармацевтических производствах		
P12	Применять глубокие знания в области разработки современных технологий химико-фармацевтического и биотехнологического производства для решения междисциплинарных инженерных задач	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-1, ОПК-3, ПК-1, 2, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.10), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , требования профессиональных стандартов (40.010 Специалист по техническому контролю качества продукции).

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
Уровень образования магистратура
Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации (бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)
--

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна

Тема работы:

Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	15.06.2020
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе (наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</p>	<p>В качестве объекта исследования взять сыворотку крови людей с нейродегенеративным заболеванием, проходящих амбулаторное лечение, провести литературный обзор по тематике научно-исследовательской работы, в экспериментальной части описать использованное оборудование, методику проведения исследования, проанализировать полученные результаты, сделать выводы.</p>
---	---

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Введение Литературный обзор Экспериментальная часть Результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение</p>
<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Слайды презентации</p>
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Доцент (ОСГН,ШБИП), к.э.н., Маланина В.А.
Социальная ответственность	Старший преподаватель ООД ШБИП, Скачкова Л. А.
Раздел на иностранном языке	Доцент, к.ф.н., Терре Д.А.
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p>	
<p>На русском: 1.4 Болезнь Паркинсона 1.4.1 Патофизиология 1.4.2 Этиология 1.4.3 Клинические проявления 1.4.4 Симптоматическая и нейропротекторная терапия 1.4.5 Не моторные симптомы 1.4.6 Симптоматическая терапия, раннее заболевание. 1.4.6.1 Леводопа 1.4.6.2 Ингибиторы МАО-В 1.4.6.3 Агонисты дофамина 1.4.6.4 Антихолинергические агенты 1.4.6.5 Амантадин 1.4.7 Симптоматическая терапия, прогрессирующее заболевание. 1.4.7.1 Моторные колебания 1.4.7.2 Дискинезия 1.4.7.3 Тремор 1.4.7.4 Предполагаемая нейропротективная терапия 1.4.7.5 Селегилин 1.4.7.6 Разагилин 1.4.7.7 Леводопа</p>	

На английском:

- 1.4 Parkinson's disease
- 1.4.1 Pathophysiology
- 1.4.2 Etiology
- 1.4.3 Clinical manifestations
- 1.4.4 Symptomatic and neuroprotective therapy
- 1.4.5 Non-motor symptoms
- 1.4.6 Symptomatic therapy, early illness.
- 1.4.6.1 Levodopa
- 1.4.6.2 MAO-B inhibitors
- 1.4.6.3 Dopamine agonists
- 1.4.6.4 Anticholinergic agents
- 1.4.6.5 Amantadine
- 1.4.7 Symptomatic therapy, progressive disease.
- 1.4.7.1 Motor vibrations
- 1.4.7.2 Dyskinesia
- 1.4.7.3 Tremor
- 1.4.7.4 Assumed neuroprotective therapy
- 1.4.7.5 Selegiline
- 1.4.7.6 Razagilin
- 1.4.7.7 Levodopa

Дата выдачи задания на выполнение выпускной
квалификационной работы по линейному графику

Задание выдал руководитель :

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна		

ЗАДАНИЯ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Окружной Анастасии Вячеславовне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 «Химическая технология»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Затраты на оборудование – 33976 руб.; размер оклада руководителя – 33664 руб.; размер оклада магистранта – 26300 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Продолжительность выполнения проекта – 12 мес.; дополнительная заработная плата – 12% от основ.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчисления, дисконтирования и кредитования	Отчисления на социальные нужды во внебюджетные фонды – 27,1%.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Анализ причин и следствия проблем, оценка коммерциализации проекта.
2. Определение возможных альтернатив проведения научных исследований	Определение целей и ожиданий проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет затрат на приобретение оборудования и программного обеспечения, выплату заработной платы участникам проекта, отчисления во внебюджетные фонды.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономического эффективности	Проведение оценки экономического эффективности исследования
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):	
Диаграмма Исикавы Диаграмма Ганта Иерархическая структура работ по проекту	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент (ОСГН, ШБИП)	Маланина В.А.	к.э.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Окружной Анастасии Вячеславовне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 «Химическая технология»

Тема ВКР:

Исследование суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона методом вольтамперометрии	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Область исследования – сыворотка крови человека</p> <p>Приборы – вольтамперметр прибор «ТА-2»</p> <p>Рабочая зона – НИ ТПУ корпус №2</p> <p>Область применения – лабораторный мониторинг лекарственной терапии, клиническая биохимия, фармакологические исследования</p> <p>Оборудование:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вольтамперометрический анализатор антиоксидантной активности «Анализатор ТА-2» (ООО «НПП Полиант» г. Томск, Россия) в комплекте с персональным компьютером; - рН-метра-150М (Россия), для определения рН растворов рН-метр-150М комплектуется электродом ЭСКЛ-08М и автоматическим термокомпенсатором ТКА-8М.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	<ul style="list-style-type: none"> - Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ. (с изменениями на 1 апреля 2019 года); - Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя; - Технический регламент таможенного союза ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты» (с изменениями на 28 мая 2019 года); - ГОСТ 12.0.004-2015. «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Организация обучения безопасности труда. Общие положения»; - Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ; - Федеральный закон "Об отходах производства и потребления" от 24.06.1998 N 89-ФЗ (с изм. на 25.11.2013 года)
2. Производственная безопасность	<ul style="list-style-type: none"> - Отклонение показателей микроклимата в помещении; - недостаточная освещенность рабочей зоны; - превышение уровней шума; - электробезопасность;

	- токсические, раздражающие факторы возникающие при работе с химическими реактивами.
3. Экологическая безопасность	анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы); - анализ воздействия объекта на литосферу (отходы).
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	Наиболее возможные ЧС: - связанные с производственными авариями (пожары, взрывы, выброс вредных веществ в окружающую среду).

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	10.02.2020
--	------------

Задания выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Л.А.	-		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа изложена на 149 с., 12 рис., 30 табл., 29 источника, 1 прил.

Ключевые слова: сыворотка крови, антиоксидант, антиоксидантная активность, вольтамперометрический метод, фармакологические препараты.

Объектом исследования является активность антиоксидантов в сыворотке крови, при терапевтической коррекции фармацевтическими препаратами.

Цель работы – Определение суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона методом вольтамперометрии.

В процессе работы проводились исследования активности антиоксидантов в сыворотке крови пациентов отделения неврологии и нейрохирургии СибГМУ.

В результате исследования получена динамика изменения коэффициента антиоксидантной активности сыворотки крови, при прохождении терапевтической коррекции фармацевтическими препаратами, проведен сравнительный анализ антиоксидантной активности сыворотки крови в процессе терапевтического лечения фармакологическим препаратом Цитофлавином.

Оглавление

Введение.....	23
ГЛАВА 1 Литературный обзор.....	27
1.1 Антиоксиданты.....	27
1.1.1 Неферментативные антиоксиданты.....	28
1.1.2 Ферментные антиоксиданты.....	29
1.2 Кровь	30
1.2.1 Эритроциты	31
1.2.2 Лейкоциты	32
1.2.3 Гранулоциты.....	33
1.2.4 Лимфоциты.....	34
1.2.5 Моноциты	35
1.2.6 Тромбоциты.....	35
1.2.7 Сыворотка крови.....	35
1.2.8 Условия взятия и хранения биологического материала	36
1.2.9 Получение сыворотки или плазмы крови	37
1.2.10 Обработка крови для лабораторных исследований	38
1.2.11 Хранение крови (плазмы, сыворотки)	38
1.3 Нейродегенеративные заболевания	40
1.4 Болезнь Паркинсона	41
1.4.1 Патофизиология	42
1.4.2 Этиология	43
1.4.3 Клинические проявления	43
1.4.4 Симптоматическая и нейропротекторная терапия.....	45
1.4.5 Не моторные симптомы	47
1.4.6 Симптоматическая терапия, раннее заболевание.....	48
1.4.7 Симптоматическая терапия, прогрессирующее заболевание.	53
1.4.8 Глубокая стимуляция мозга.....	59
1.4.9 Нейроабляционные хирургические вмешательства.....	61
1.4.10 Нейронная трансплантация.....	62
1.4.11 Генная терапия	63

1.4.12 Физические упражнения и терапия.....	64
1.5 Фармакологические препараты для лечения неврологических патологий	65
1.5.1 Цитофлавин	65
ГЛАВА 4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	85
4.1 Предпроектный анализ	85
4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	85
4.1.2 Диаграмма Исикавы.....	85
4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации	86
4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	89
4.2 Инициация проекта	89
4.2.1 Цели и результат проекта.....	90
4.2.2 Организационная структура проекта.....	91
4.2.3 Ограничения и допущения проекта	91
4.3 Планирование управления научно-техническим проектом	92
4.3.1 Иерархическая структура работ проекта.....	92
4.3.2 Контрольные события проекта.....	93
4.3.3 План проекта	94
4.3.4 Бюджет научного исследования.....	98
4.3.5 Основная заработная плата.....	99
4.3.6 Матрица ответственности	104
4.3.7 План управления коммуникациями проекта.....	105
4.3.8 Реестр рисков проекта	106
4.3.9 План управления контрактами и поставками	106
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	107
4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования.....	108
ГЛАВА 5 Социальная ответственность	110
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	110

5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства.....	112
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	112
5.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов.....	115
Работа с вредными химическими соединениями	115
5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя.....	122
5.3 Экологическая безопасность.....	123
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	129
Приложение А	133

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

АО – антиоксиданты

АОА – антиоксидантная активность

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БАВ – биологически активные вещества

БП – болезнь Паркинсона

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МАО - моноаминоксидаза

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид фосфат

ОВР – окислительно-восстановительная реакция

САОА – суммарная активность антиоксидантов

СРО – свободнорадикальное окисление

СОД – супероксиддисмутаза

СУ – стеклоуглеродный электрод

ХЛ – хемилюминесцентный

ХСЭ – хлоридсеребряный электрод

ЦНС – центральная нервная система

ЭВ O₂ – электровосстановление кислорода

Нормативные ссылки:

1. ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация
2. ГОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности
3. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1)
4. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования
5. (с Изменением N 1)
6. ГОСТ 12.1.010-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования
7. (с Изменением N 1,2)
8. ГОСТ 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты
9. ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля (с Изменением N 1)
10. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа
11. ГОСТ Р 53079.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и

клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований

12. Постановление от 21 июня 2016 года № 81 Об утверждении СанПиН 2.2.4.3359-16 «Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах»

13. Постановление от 30 апреля 2010 года N 48 Об утверждении СанПиН 2.2.2/2.4.2620-10 "Изменения N 2 к СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 "Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы"

14. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95

15. ГОСТ 12.4.021-75 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Системы вентиляционные. Общие требования (с Изменением N 1)

16. "Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах"

17. ГОСТ 17.2.1.03-84 Охрана природы (ССОП). Атмосфера. Термины и определения контроля загрязнения

18. ГОСТ 17.1.3.13-86 Охрана природы (ССОП). Гидросфера. Общие требования к охране поверхностных вод от загрязнения

19. Постановление от 9 декабря 2010 года N 163 Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами"

20. ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание (с Изменением N 1)

21. ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация

22. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ.
(с изменениями на 1 апреля 2019 года)
23. ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (Переиздание)
24. Федеральный закон РФ Технический регламент о требованиях пожарной безопасности (с изменениями на 29 июля 2017 года)
(редакция, действующая с 31 июля 2018 года) №123-ФЗ от 22 июля 2008 года

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, стало очевидно, что аналитическая химия не может развиваться обособленно. Не редко исследования проводятся на стыке наук, таких как химия, медицина биология. Знания из одной области органично дополняют исследования в другой.

Тема данной работы обусловлена медико-социальными проблемами современного общества. Городской ритм жизни, ежедневные стрессы, наследственная предрасположенность пагубно влияют на организацию работы организма человека.

Большинство нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь, зависят от системных болезней внутренних органов. Присутствие токсинов, неверный прием, а также злоупотребление лекарственными препаратами также вызывают нейродегенеративные заболевания.

Совокупность всего перечисленного ставят проблему лечения таких заболеваний в ряд наиболее медико-социально значимых задач нашего времени.

По мнению научного сообщества, существует непосредственная связь между неврологическими патологиями и дисбалансом оксидантно-антиоксидантной системы.

К примеру, мозговая ткань имеет низкое содержание ферментов, обладающих антиокислительной защитой, к которым относятся гутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, поэтому мозг более всего подвержен возникновению свободнорадикальных реакций. Отсутствие основных компонентов антиоксидантной защиты в центральной нервной системе частично замещается высоким содержанием биооксидантов – таких как, токоферол или витамин Е и аскорбиновая кислота. Благодаря подобному замещению антиоксидантная система мозга препятствует росту свободнорадикального окисления.

Как известно, свободные радикалы и пероксиды липидов способны провоцировать глубокие функциональные и структурные изменения в

клетках, что, в основном, и обусловлено их способностью нарушать естественные механизмы действия в макромолекулах.

Профилактика, купирование, лечение неврологических патологий предусматривает комплексную длительную, а порой, и пожизненную терапию. Что, конечно же, может повлечь за собой угасание антиокислительной активности систем организма.

Для решения этой проблемы современная клиническая практика использует химические соединения, имеющие метаболический тип действия. Такие комплексы способны останавливать развитие энергодефицита в клетках, а также сдерживать процесс не регулируемого перекисного окисления липидов в тех тканях, где наблюдается недостаток кислорода.

Стоит также отметить, что организм человека не способен производить низкомолекулярные редокс-активные элементы. Подобные ферменты поступают в организм из вне. Изучение механизмов цитотоксического действия свободных радикалов и разработка эффективных мер по их предотвращению, легло в основу создания нового вида фармацевтических веществ – антиоксидантов.

Антиоксиданты - это важнейший объект исследования в медицине, биохимии и молекулярной биологии. Существует гипотеза, развитие патологий, в том числе и старение организма напрямую связано с нарушениями тонких механизмов антиокислительной защиты организма.

Недостаточность антиоксидантного потенциала при развивающихся патологических процессах может корректироваться фармацевтическими препаратами, обладающие опосредованной антиоксидантной активностью. Новые комплексы, помимо своих основных фармакологических действий, уменьшают процесс окисления свободных радикалов, восстанавливают систему антиоксидантной защиты и снимают тяжесть клинических симптомов. В связи с чем, остро обозначилась необходимость контроля антиоксидантного статуса организма, с целью дальнейшей терапевтической коррекции.

Медицинская диагностика антиоксидантного статуса организма затруднена, поскольку в клинической практике отсутствуют лабораторно-биохимические методы, позволяющие дать оценку этого параметра.

На сегодняшний день множество исследований направлены на выявление специфических маркеров окислительного стресса для различного вида патогенеза, и на поиск наиболее эффективного лабораторно-биохимического метода для определения антиоксидантного статуса, а также информативного биологического материала, который может использоваться для изучения свободнорадикальных процессов.

К сожалению, полученные результаты зачастую несопоставимы, поскольку получены с использованием различных модельных систем, порой результаты, полученные разными методами или на различных видах объектов, противоречат друг другу. Такое разнообразие методов, не может не сказываться на разрозненности информации о многокомпонентности клеточных структур регуляции реакций свободных радикалов, протекающих в организме при патологии, а также однозначно предсказать биологический ответ и ожидаемый терапевтический эффект, что осложняет подбор соединений при фармакологической коррекции.

Актуальность темы

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, уверенно выходят в лидеры наиболее распространенных заболеваний в мире и нередко становятся причиной недееспособности населения и летального исхода.

Причиной появления нейродегенеративных заболеваний может послужить умственные и физические перенапряжения, инфекционные заболевания, различные травмы, генетическая предрасположенность, хронический стресс или реакция на лекарственные препараты. Данные патологические процессы затрагивают центральную и периферическую системы.

По сравнению с другими тканями, нейроны обладают высоким окислительным метаболизмом, поэтому более всего подвержены опасности возникновения окислительного стресса, в связи с высокой интенсивностью потребления кислорода и наличием большого количества липидов, являющихся основой для перекисного окисления.

Свободно радикальное окисление является одним из основных процессов, участвующим в деструкции на клеточные структуры центральной нервной системы.

При различных патологиях перекисное окисление липидов приводит к нарушению структурного и функционального состояния мембраны и нарушению ее поляризации, вследствие чего происходит изменение чувствительности нейронов.

Антиоксидантность препаратов, является важным фактором для лечения неврологических заболеваний, так как антиокислители способны разрывать цепи молекул при реакциях свободнорадикального окисления, замедлять процесс пероксидации, восстанавливать естественную антиоксидантную функцию организма.

Научная новизна

Многие фармакологические препараты, применяемые для коррекции нейродегенеративных патологий, имеют опосредованные антиоксидантные свойства. Поэтому целесообразно рассматривать уже существующие фармакологические комплексы при лечении неврологических патологий с точки зрения их влияния на антиоксидантный статус организма.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Антиоксиданты

Антиоксиданты - молекулы, которые ингибируют окисление других молекул. Окисление - это химическая реакция, которая может быть с участием свободных радикалов, тогда возможно возникновение цепной реакции, что приводит к разрушению множества клеток. Антиоксиданты способны остановить действие этих цепных реакция.[1]

Значительное количество живых форм на земле вызывает противоречие в обмене веществе, так как для их существования им необходим кислород. Он в свою очередь является реакционно-способной молекулой, который способен производить активные формы кислорода, которые могут нанести ущерб живым организмам.[1] Они содержат сложную сеть антиоксидантных метаболитов и ферментов, выполняющих защитные свойства, так же останавливая окислительные повреждения клеточных структур, например ДНК, липидов, белков. Можно сказать, что антиоксидантные системы способны остановить формирование активные формы кислорода (АФК), или могут обезвреживать их прежде, чем они смогут навредить жизненно важным составляющим клетки.[2] Активные формы кислорода так же имеют ценные клеточные функции. Можно сделать вывод, что функция антиоксидантных систем это регулирование нахождения АФК в организме на приемлемом уровне.[3]

Антиоксиданты можно разделить на подклассы: липофильные и гидрофильные. Липофильные антиоксиданты являются защитниками для клеточных мембран от перекисного окисления липидов, в то время как гидрофильные антиоксиданты могут взаимодействовать с окислителями в цитозоле клеток и плазме крови. Стоит отметить, что такого рода соединения могут быть получены с пищей, либо синтезироваться в организме. Некоторые антиоксиданты находятся в большом диапазоне концентраций в тканях и жидкостях организма, в то же время другие, например убихинон или глутатион, которые находятся внутри клетки, при

этом некоторые, такие как мочевая кислота однородно распределены в организме.

Таблица 1 – Распределение антиоксидантов в организме человека

Антиоксидант	Растворимость	Концентрация в сыворотке крови человека (мкМ)	Концентрация в ткани печени (мкмоль / кг)
Липоевая кислота	Водорастворимый	0.1 – 0.7	4 – 5
Глутатион	Водорастворимый	4	6,400
Аскорбиновая кислота	Водорастворимый	50 – 60	260
Мочевая кислота	Водорастворимый	200 – 400	1,600
Каротиноиды	Жирорастворимый	β-каротин: 0.5 – 1 ретинол: 1 – 3	5
Убихинон	Жирорастворимый	5	200

Антиоксиданты (АО) способны оказывать взаимное воздействие друг на друга, в процессе могут формироваться непохожие метаболиты и проявляться эффект синергии. Значит, действие одного АО может зависеть от работы других участников антиоксидантной системы. Уровень работоспособности, которую проявляет антиоксидант, может зависеть от его реакционной способности и концентрации в отношении к отдельным видам активных форм кислорода.[4]

1.1.1 Неферментативные антиоксиданты

Наибольшую концентрацию имеет мочевая кислота, в отличие от остальных антиоксидантов в крови человека. Мочевая кислота по другому называется оксипуриновым антиоксидантом, выделяется из ксантина под воздействием фермента ксантиноксидазы, и выступает в качестве промежуточного продукта метаболизма пуринов.

Мочевая кислота, как показали исследования высотной акклиматизации, может снижать влияние окислительного стресса, который в свою очередь спровоцирован высотной гипоксией[5]. В проведении

исследований с участием животных удалось выявить, что болезни вызванные окислительным стрессом, можно снизить при введении мочевой кислоты животным[6]. У людей с заболеванием рассеянного склероза, было установлено понижение уровня мочевой кислоты .

Биологические функции восстановителя, а так же кофермента нескольких метаболических процессов является аскорбиновая кислота. Большая часть животных могут производить ее в организме и не употреблять в рацион. В следствие развития в процессе эволюции приматов, организм человека утратил способность производить аскорбиновую кислоту. Из этого следует, что для человека важно получать аскорбиновую кислоту из рациона[7]. Аскорбиновая кислота нужна в организме для превращения проколлагена в коллаген путем окисления пролина в гидроксипролин.

Аскорбиновая кислота в свою очередь, является окислительно-восстановительным катализатором, который может обезвреживать, активные формы кислорода, например как перекись водорода. Она является субстратом для окислительно-восстановительного фермента аскорбатпероксидазы. Стоит обратить внимание, что содержание аскорбиновой кислоты в растениях необходимо для стрессоустойчивости [8]. Содержание аскобиновой кислоты может достигать 20 мМ в хлоропластах и находиться во всех частях растения в больших концентрациях.

Одним из цистеин-содержащих пептидов является глутатион. Он содержится во многих формах аэробной жизни. Стоит сказать, что синтезируется данный пептид в клетках из составных аминокислот. Сохраняется он в восстановленной форме благодаря ферменту глутатионредуктазы. Глутитон это важный антиоксидант, который содержится в клетке.

1.1.2 Ферментные антиоксиданты

Кроме защиты химическими АО, клетки так же защищены от окислительного стресса, функционирующей сетью АО ферментов[2].

Примером работы нескольких ферментов, можно назвать работу супероксида, который сначала инициирует такие процессы, как окислительное фосфорилирование сперва преобразуется в перекись водорода, а потом восстанавливается до воды. Супероксиддисмутаза, катализирует, затем каталазы и некоторые пероксидазы дезактивируют перекись водорода. Вклад этих ферментов сложно оценить порознь.

Ферменты, которые используют марганец или железо в качестве кофактора и катализируют разложение перекиси на кислород и воду называются каталазы[7]. Он располагается в пероксисоме во многих эукариотических клетках[8]. Катала является удивительным ферментом, так как единственным его субстратом является перекись водорода. Хватает одной молекулы водорода для его окисления, а затем восстанавливается переносом связанного кислорода на последующую молекулу субстрата[9].

1.2 Кровь

Кровь — это особая соединительная ткань организма человека, имеющая жидкую форму. Она передвигается по кровеносным сосудам человека с помощью силы сокращения сердца[10].

В организме человека кровь выполняет несколько функций. Во-первых это транспортная которая отвечает за передвижение крови. Так же она делится:

1. Дыхательную, которая отвечает за перенос кислорода по организму
2. Питательную, которая отвечает за доставку к клеткам ткани питательных веществ
3. Экскреторная, которая отвечает за доставку ненужных продуктов обмена веществ к легким и почкам для выведения.
4. Терморегулирующая, которая отвечает за регуляцию температуры тела
5. Регуляторная, отвечает за перенос гормонов, которые образуются в связанных между собой органах и системах.

Вторая функция защитная, которая обеспечивает защиту организма от тел чужеродных. Третья функция гомеостатическая, которая отвечает за поддержание постоянства внутренней среды. Четвертая функция механическая, которая отвечает за создание внутреннего напряжения в органах за счет прилива к ним крови.

Кровь состоит на 60 % из плазмы. Это желтовато-белая жидкость, которая в свою очередь состоит в основном из воды, а также различных белков, солей, микроэлементов и витаминов. Около 40 % кровь состоит из клеток, которые называют кровяными тельцами или кровяными клетками[10]. Существует три вида клеток крови, которые находятся в ней в разном количестве и выполняют разные задачи:

- эритроциты
- лейкоциты
- тромбоциты

1.2.1 Эритроциты

Больше всего в крови человека находится эритроцитов, которые также называют красными кровяными тельцами или красными клетками крови. Они составляют 99 % из всех клеток крови. В одном микролитре крови (то есть в одной миллионной части литра) находится от 4 до 6 миллионов эритроцитов[10].

Самая важная задача эритроцитов – переносить по кровеносным сосудам жизненно необходимый кислород (который поступает в лёгкие) к органам и тканям тела. Эту задачу они выполняют с помощью красного пигмента крови – гемоглобина[10].

Если количества эритроцитов в крови не достаточно, или если в эритроцитах мало гемоглобина и поэтому они не могут полностью выполнять свою работу, то речь идёт об анемии, или о малокровии. У „малокровных“ людей часто очень бледная кожа. Так как их организм не получает достаточное количество кислорода, то у них также появляются

такие симптомы как утомляемость, слабость, одышка, снижение работоспособности, головная боль или боли в спине[10].

Главным в оценке работы эритроцитов является в первую очередь не их количество в крови, а их объём, так называемый гематокрит (сокращение в анализах Ht), и уровень гемоглобина (сокращение в анализах Hb). Для детей старше грудного возраста нормальным считается уровень гемоглобина в пределах от 10 до 16 г/дл, норма гематокрита – в пределах между 30 и 49 % (детали см. в таблице) [10].

Если эти показатели значительно ниже нормы и одновременно у ребёнка появляются симптомы анемии, например, из-за лейкоза, или после химиотерапии, то может потребоваться переливание (трансфузия) эритроцитарного концентрата (эритроцитарной массы, сокращённо «эрмасса»), чтобы стабилизировать состояние ребёнка.

Таблица 2

Возраст ребенка	Гемоглобин (Hb), уровень в г/дл	Гематокрит (Hk), показатель в %
1 год	10,1-13,0	30-38
2-6 лет	11,0-13,8	32-40
6-12 лет	11,1-14,7	32-43
12-18 лет женщины	12,1-15,1	35-44
12-18 лет мужчины	12,1-16,6	35-49

1.2.2 Лейкоциты

Белые кровяные тельца или белые клетки крови, которые также называют лейкоцитами, составляют вместе с тромбоцитами у здоровых людей лишь 1 % всех клеток крови. Нормальным считается уровень от 5.000 до 8.000 лейкоцитов в микролитре крови[10].

Лейкоциты отвечают за иммунную защиту организма. Они распознают «чужаков», например, бактерии, вирусы или грибы, и обезвреживают их. Если есть инфекция, количество лейкоцитов может

сильно вырасти за короткое время. Благодаря этому организм быстро начинает бороться с возбудителями болезни[10].

Лейкоциты делят на разные группы в зависимости от их внешнего вида, от места, в котором они выросли, и от того, как именно они работают. Самую большую группу (от 60 до 70 %) составляют так называемые гранулоциты; от 20 до 30 % - лимфоциты и от 2 до 6 % - моноциты («клетки-пожиратели»)[10].

Эти три вида клеток по-разному борются с возбудителями болезней, одновременно дополняя работу друг друга. Только благодаря тому, что они работают согласованно, организм обеспечивается оптимальной защитой от инфекций. Если количество белых клеток крови снижается, или они не могут работать нормально, например, при лейкозе, то защита организма от «чужаков» (бактерий, вирусов, грибов) больше не может быть эффективной. Тогда организм начинает подхватывать разные инфекции[10].

Общее количество лейкоцитов измеряется в анализе крови. Характеристики различных типов белых кровяных клеток и их процентуальное соотношение могут исследоваться в так называемом дифференциальном анализе крови (лейкоцитарная формула).

1.2.3 Гранулоциты

Гранулоциты отвечают прежде всего за защиту организма от бактерий. Также они защищают от вирусов, грибов и паразитов (например, глистов). А называются они так потому, что в их клеточной жидкости есть зёрнышки (гранулы). В том месте, где появляется инфекция, они моментально накапливаются в большом количестве и становятся «первым эшелонem», который отражает атаку возбудителей болезни[10].

Гранулоциты являются так называемыми фагоцитами. Они захватывают проникшего в организм противника и переваривают его (фагоцитоз). Таким же образом они очищают организм от мёртвых клеток. Кроме того, гранулоциты отвечают за работу с аллергическими и воспалительными реакциями, и с образованием гноя[10].

Уровень гранулоцитов в крови имеет в лечении онкологических болезней очень важное значение. Если во время лечения их количество становится меньше, чем 500 - 1.000 в 1 микролитре крови, то, как правило, очень сильно возрастает опасность инфекционных заражений даже от таких возбудителей, которые обычно вообще не опасны для здорового человека.

1.2.4 Лимфоциты

Лимфоциты – это белые клетки крови, 70 % которых находится в тканях лимфатической системы. К таким тканям относятся, например, лимфатические узлы, селезёнка, глоточные миндалины (гланды) и вилочковая железа[10].

Группы лимфоузлов находятся под челюстями, в подмышечных впадинах, на затылке, в области паха и в нижней части живота. Селезёнка – это орган, который находится слева в верхней части живота под рёбрами; вилочковая железа – небольшой орган за грудиной. Кроме того, лимфоциты находятся в лимфе. Лимфа – это бесцветная водянистая жидкость в лимфатических сосудах. Она, как и кровь, охватывает своей разветвлённой весь организм[10].

Лимфоциты играют главную защитную роль в иммунной системе, так как они способны целенаправленно распознавать и уничтожать возбудителей болезней. Например, они играют важную роль при вирусной инфекции. Лимфоциты „организуют“ работу гранулоцитов, производя в организме так называемые антитела. Антитела – это маленькие белковые молекулы, которые прицепляются к возбудителям болезни и таким образом помечают их как „врагов“ для фагоцитов[10].

Лимфоциты распознают и уничтожают клетки организма, поражённые вирусом, а также раковые клетки, и запоминают тех возбудителей болезни, с которыми они уже контактировали. Специалисты различают Т-лимфоциты и В-лимфоциты, которые отличаются по своим иммунологическим характеристикам, а также выделяют некоторые другие, более редкие подгруппы лимфоцитов.

1.2.5 Моноциты

Моноциты – это клетки крови, которые уходят в ткани и там начинают работать как «крупные фагоциты» (макрофаги), поглощая возбудителей болезней, инородные тела и умершие клетки, и зачищая от них организм. Кроме того часть поглощённых и переваренных организмов они презентируют на своей поверхности и таким образом активируют лимфоциты на иммунную защиту[10].

1.2.6 Тромбоциты

Кровяные пластинки, которые также называют тромбоциты, отвечают главным образом за остановку кровотечений. Если происходит повреждение стенок кровеносных сосудов, то они в самое кратчайшее время закупоривают повреждённое место и таким образом кровотечение останавливается[10].

Слишком низкий уровень тромбоцитов (встречается, например, у больных лейкозом) проявляется в носовых кровотечениях или кровоточивости дёсен, а также в мелких кровоизлияниях на коже. Даже после самого незначительного ушиба могут появляться синяки, а также кровоизлияния во внутренних органах[10].

Количество тромбоцитов в крови также может падать из-за химиотерапии. Благодаря переливанию (трансфузия) кровяных пластинок (тромбоконцентрата), как правило, удаётся поддерживать приемлемый уровень тромбоцитов.

1.2.7 Сыворотка крови

Сыворотка крови это плазма крови, которая лишена фибриногена. Получают ее естественным свертыванием плазмы, либо осаждением фибриногена ионами кальция. В сыворотке сохраняется большая часть антител, так же благодаря отсутствию фибриногена увеличивается стабильность[10].

Сыворотка крови необходима для биохимического анализа крови, исследований на инфекционные заболевания, а так же при оценке эффективности вакцинации[10].

Иммунные сыворотки – это так же сыворотка крови, только в ней содержатся антитела против определенных антигенов. Они используются для введения больному в лечебных целях или для временной защиты от определенного заболевания. Зачастую при многих инфекционных заболеваниях и отравления используют антисыворотку в качестве лекарственного препарат[10].

1.2.8 Условия взятия и хранения биологического материала

Для проведения лабораторных исследований необходимо учесть соблюдение условий для взятия биологического материала и предотвращение разрушению биологически активного вещества в образцах[11].

Перед началом взятия биологического материала сотруднику необходимо знать:

1. Биологические вещества, которые могут повышать или понижать концентрацию, например гормонов;
2. Веществ, которые могут быть склонны влиянию циркадных колебаний;
3. Лекарственные вещества, которые могут подействовать на определяемые вещества, а именно повышать или понижать их уровень в крови;
4. Каким образом необходимо отобрать исследуемый образец у пациента, поскольку например после физической активности уровень некоторых активных веществ может возрасть на 10%

Образцы для анализа желательно забирать в однотипные центрифужные пробирки. Далее кровь, которая не включает добавки остается отстаиваться, а с содержанием добавок центрифугируется. Затем полученный биологический материал нужно распределить в такое количество небольших пластмассовых или стеклянных пробирок, для того что бы далее провести тестирование[11].

Биологические ритмы играют большую роль в биохимической работе организма. При взятии биологического материала необходимо учитывать

пульсирующий характер секреции большого количества веществ от нескольких минут до суток. Не бывает абсолютных нормативных показателей, которое не были бы связаны с временным фактором и конкретным физическим состоянием. Если нет цели узнать суточный ритм биологической активности, капиллярную кровь или периферическую венозную кровь у пациента, то в этом случае исследуемый образец необходимо брать утром и желательно натощак в одно и то же время[11].

1.2.9 Получение сыворотки или плазмы крови

Цельная кровь, а именно капиллярная и венозная, в основном используются в биохимических исследованиях и гематологии. Сыворотку и плазму получают для радио иммунных и иммуноферментных методов исследования[11].

Сыворотка крови используется для определения стероидов, поскольку они из нее экстрагируются легче и полнее. Плазма во время экстракции чаще всего образует эмульсию с органическими растворителями, далее если ее заморозить и оставить ее оттаивать в ней могут появиться хлопья фибрина, которые могут мешать определению. Зачастую в биохимических исследованиях используют венозную сыворотку[11].

При выборе вида материала следует учитывать следующее:

1. Во время получения сыворотки крови есть вероятность того, что во время отстаивания крови из эритроцитов активно освобождаются протеолитические ферменты, которые также могут разрушать определяемое вещество и испортить его меченый аналог во время инкубирования. Поэтому важно для определения содержания белковых соединений использовать плазму крови.

2. Гепарин и цитрат используют для получения плазмы крови. Гепарин может блокировать связанные антитела с антигеном. Цитрат значительно меняет кислотность среды, к которой могут быть чувствительны некоторые вещества. Следовательно в сухую центрифужную пробирку необходимо насыпать 50 мг ЭДТА на 5 мл крови (1:100). После забора крови

незамедлительно смешать с ЭДТА и отцентрифугировать. Этилендиаминтетрауксусная кислота это своего рода слабый антикоагулянт, который может выступать блокатором протеолитических ферментов, а так же быть составной частью буферных смесей.

1.2.10 Обработка крови для лабораторных исследований

Биологический материал переданный в лабораторию должен немедленно быть обработан или подвергнута исследованию. Время стояния сыворотки ограничено, это может привести к изменениям концентраций составляющих. Биологический полураспад некоторых веществ очень мал, поэтому длительное стояние сыворотки при высоких температурах может исказить результаты исследования[11].

Сначала обработки сухой чистой стеклянной полочкой отделяют осторожно сгусток крови от стенок пробирки, затем пробирку взвешивают и готовят для центрифугирования. Большинство лабораторных образцов рекомендуется центрифугировать при температуре +4 °С, со скоростью вращения 500 - 1000 g (1500 - 3000 об/мин) не более 15 - 20 минут. Не рекомендуется использовать высокую скорость вращения, потому что это может привести к гемолизу сыворотки или плазмы[11].

Полученный материал незамедлительно необходимо отделить от форменных элементов крови и плотно закрыть пробирки крышкой. В случае, если полена гемолизированная или липемическая сыворотка, то такой образец следует выбросить.

1.2.11 Хранение крови (плазмы, сыворотки)

Чаще всего хранение биологического материала возможно не более 6-8 часов при комнатной температуре для определения.

Но есть так же исключения, в которых хранение возможно в течении недели при + 4°С. Если есть необходимость хранить биологических материал больше суток, то в таком случае необходимо заморозить про -20°С, что дает возможность исследовать материал спустя месяц или несколько месяцев, например раковые маркеры, большинство гормонов, холестерин, мочевины.

Самое важное при работе с кровью, это незамедлительное избавление от форменных элементов, потому что некоторые вещества могут инактивироваться и поглощаться лейкоцитами и эритроцитами.

Некоторые вещества, которые имеют биологическое происхождение могут быть стабильны при низкой температуре, нежели при комнатной, поэтому их хранят в замороженном виде. Большое количество процессов происходит после взятия крови на анализ. Например, из-за быстро размножающихся бактерий может кардинально измениться состояние компонентов. Поэтому необходимо либо быстро заморозить пробу, либо центрифугировать. Но стоит так же учесть что биологическая система при -20°C может быть нестабильна. Так что следует снизить концентрацию при длительном хранении при $-40, -70^{\circ}\text{C}$.

После получения биологического материала стеклянные ампулы запаивают, так же могут помещать с плотно закручивающимися крышками флоккончики, далее замораживают и хранят при температуре не выше -20°C . В таких условиях хранения анализы могут храниться месяцев, а иногда и до года. Стоит учесть, что при оттаивании и повторном замораживании может происходить частичная деградация белковых веществ, но стоит отметить, что для эти процедуры будут не опасны для веществ с малым молекулярным весом[11].

Для предотвращения концентрирования исследуемого вещества, образцы необходимо хранить в пробирках, которые плотно закрыты, что бы избежать потери влаги в замороженном состоянии, что может привести к ошибочному результату.

Образование кристаллов льда возникает при медленном замораживании биологического материала, которые в следствие способны разрывать молекулы, в том числе белковые, поэтому быстрое замораживание будет лучшим способом для стабилизации. В жидком азоте процесс замерзания идёт очень быстро. Как таковых методик по размораживанию образцов нет, но следует избегать теплового шока, размораживание

необходимо делать медленно. Так же следует отметить, что повторно замораживать образец не рекомендуется. Если есть необходимость в проведении нескольких анализов, то рекомендуется предварительно разделить материал на несколько пробирок[11].

Повреждение биологической пробы происходит при повторном замораживании. Но бытует мнение, что это не влияет на тиреоидные и стероидные гормоны. И правда, следует отметить, что структура этих гормонов в таких ситуациях лучше сохраняется.

Важным фактором является химическое окружение в котором находится препарат. При хранении белков в растворах содержание белков должно быть больше 1 мг/мл. Особенно легко разрушаются молекулы веществ биологического происхождения при окислении, поэтому важно их хранить в присутствии восстановителя или не содержащей кислорода атмосфере.

1.3 Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания это большая группа заболеваний людей позднего возраста, для которых возможна медленно возрастающая гибель некоторых групп нервных клеток и постепенно увеличивающаяся атрофия некоторых отделов головного и спинного мозга. Наиболее распространенные заболевания Альцгеймер, Паркинсон, Гентингтон, Пика.

Во многих развитых странах наблюдается возрастание людей преклонного возраста, тем самым мы можем видеть тенденцию к увеличению нейродегенеративных заболеваний. У людей старше 70 лет распространенность данных заболеваний составляет 5%, а среди 80 лет 10-15%. Численность пациентов у которых болезнь Альцгеймера в мире больше 30 миллионов.

Следует учесть, что при нейродегенеративных заболеваниях страдает психика человека. При болезни Альцгеймера человек теряет память и в конечном счете деменция. При болезни Паркинсона человек теряет способности двигаться и обслуживать себя, появляются расстройства ходьбы, скованность и дрожание.

К сожалению на данный момент отсутствует какие либо радикальные методы лечения нейродегенеративных болезней, что мешает остановить прогрессирующий процесс, а так же обратить его вспять. Возможности лекарственной помощи пациентам ограничены, пациентам на поздних стадиях лечение особенно тяжело дается и чаще всего сопровождается многочисленными осложнениями, которые могут быть хуже самого заболевания.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым наиболее распространенным нейродегенеративным расстройством в мире и затрагивает почти 6 миллионов человек во всем мире, хотя, по оценкам, это число удвоится в течение следующих 20–30 лет. Хотя это заболевание является уникальным среди нейродегенеративных расстройств благодаря наличию высокоэффективных симптоматических методов лечения, которые могут предложить многолетнему поддержанию качества жизни для большинства пациентов, до сих пор нет лечения, которое могло бы предотвратить длительное прогрессирование до тяжелой инвалидности. За последние два десятилетия произошли существенные сдвиги в нашем понимании этиологии и клеточного патогенеза БП, а также значительный прогресс в диагностических алгоритмах, исследованиях и лечении биомаркеров.

1.4 Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона это дегенеративное заболевание, которое медленно прогрессирует, присутствием тремора покоя, скованности, торможением движений с уменьшением их амплитуды, искажение походки и положения тела. Такой диагноз ставят на основе клинических данных. Лечение необходимо для восстановления жизнедеятельности дофаминергической системы в головном мозге леводопой плюс карбидопой. Для пациентов у которых нет деменции, но имеются рефрактерные инвалидизирующие симптомы могут назначить стереотаксическую глубокую стимуляцию мозга, а так же хирургическое вмешательство по удалению

поврежденной области и введению леводопы и апоморфина через инфузионный насос[12].

Болезнь Паркинсона поражает приблизительно

- 0,4% людей возрастом меньше 40 лет
- 1% людей возрастом меньше или 65 лет
- 10% людей возрастом меньше или 80 лет

Средний возраст при котором, может начать развиваться заболевание примерно 57 лет.

Как правило, болезнь Паркинсона идиопатическая.

Юношеский паркинсонизм, это достаточно редкое заболевание, которое можно выявить клинически в детстве или подростковом возрасте.

Началом болезни Паркинсона в молодости, а именно в возрасте 21-40 лет, называют ранним началом. При таком раннем развитии генетические причины являются основной вероятностью. Такие формы заболевания чаще всего отличаются от позднего заболевания так как во-первых они прогрессируют медленнее, во-вторых очень восприимчивы к дофаминергическому лечению. Вследствие различных немоторных симптомов, например депрессия, боль или тревожное расстройство могут стать причинами нарушения трудоспособности[12].

При функциональном нарушении в головном мозге может возникнуть вторичный паркинсонизм. Который выражается в дофаминергической блокадой базальных ганглиев, похожей на болезнь Паркинсона, но происхождения у него другое (лекарства, цереброваскулярные заболевания, травма, постэнцефалитические остаточные явления)[12].

1.4.1 Патофизиология

Синуклеин – это нейрональный и глиальный белок, который может образовывать нерастворимые фибриллы и формировать Тельца Леви (патологические белковые образования внутри нейронов)[13].

Характерными патологическими симптомами болезни Паркинсона являются тельца Леви наполненные синуклеином и находящиеся в нигростриарной системе.

Так же этот белок может быть в других отделах нервной системы, включая неокортекс (новая кора), базальное ядро Мейнерта, гипоталамус, дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва, обонятельные луковицы, симпатические ганглии и межмышечное сплетение желудочно-кишечного тракта. Белковые образования возникают в определенной последовательности, поэтому болезнь Паркинсона это проявление сравнительно поздней стадии системной синуклеинопатии[14].

Болезнь Паркинсона может протекать без образования Тельца Леви, но в крайне редких случаях.

При заболевании может быть ухудшение пигментных нейронов черной субстанции, голубоватого пятна и других дофаминергических ядерных образований ствола головного мозга. Потеря нейронов черной массы приводит к уменьшению запасов дофамина в дорсальной части скорлупы (часть базальных ганглиев) и вызывает многие из двигательных проявлений болезни Паркинсона[12].

1.4.2 Этиология

Зачастую болезнь Паркинсона может передаваться генетически. Тяжелую семейную ситуацию связанную с болезнью Паркинсона можно обнаружить в 10% случаев. Было обнаружено несколько необычных генов. В одних случаях генетической передачи это может быть как аутосомно-доминантным, в другом аутосомно-рецессивным[15].

Для людей с генетической предрасположенностью заболевание может начаться в более раннем возрасте и течение заболевания будет проходить в легкой форме, чем для тех у кого такой предрасположенности нет

1.4.3 Клинические проявления

Болезнь Паркинсона у большинства пациентов начинается протекать незаметно. Иногда первым симптомом является тремор покоя левой или правой

руки. Дрожание рук может характеризоваться как медленный и грубый, либо может быть более выражен в покое, уменьшается при движении и исчезает во сне. Так же может наблюдаться при эмоциональном напряжении или слабости амплитуда его увеличивается.

Первое время поражаются кисти и стопы, зачастую асимметрично. Также возможно дрожание нижней челюсти и языка, но не голоса. Проявление тремора может уходить по мере прогрессирования заболевания[16].

Жесткость мышц чаще всего прогрессирует независимо от тремора. Во время исследования пациентов в пораженной конечности движение суставов отмечаются как полуритмичные толчки по причине меняющейся выраженности мышечного гипертонуса, что выглядит как движение шестеренок[16].

Почт всегда можно встретить заторможенность движений. Уменьшается амплитуда движений – гипокинезия, и акинезия – по другому сложность при попытке начать движение.

Появление болей в мышцах и чувства усталость могут возникать из-за ригидности и гипокинезии. Гипомимия вызывает маскообразное лицо, с приоткрытым ртом и иногда моргание. Так же дополнением становится сialorea это чрезмерное слюнотечение, которое является инвалидизирующим фактором. Речь становится монотонной, иногда отмечаются гипофония и дизартрия[14].

Уменьшение контроля и гипокинези в дистальных группах мышц ведут к появлению микрографии и сильно нарушают ежедневную активность пациента. Во время свободных движений пациенты могут неожиданно останавливаться и застывать. [15].

Постуральная неустойчивость проявляется у более поздних стадиях, которое может привести к падению. Пациентам сложно повернуться, начинать идти и остановиться. Они могут делать короткие шаги, в это же время держать руки в согнутом положении в районе талии, а так же во время

ходьбы могут либо вовсе либо мало размахивать руками. Временами они могут не специально ускорять движения и последовательно укорачивать шаг, такое нарушение называют семенящей походкой. Такое часто сопровождается «замораживанию» во время ходьбы. Потеря постуральных рефлексов ведет к смещению центра тяжести и появлению тенденции к падению вперед или назад. Зачастую осанка изменяется.

Примерно у 1/3 пациентов развивается деменция. Это происходит на поздних стадиях болезни Паркинсона. Нарушение зрительно-пространственной ориентации является ранними прогностическими признаками, атак же снижение беглости речи.[15].

Стоит отметить, что часто наблюдается инсомния или нарушение сна. Это может быть следствием частого мочеиспускания или невозможностью переворачиваться в кровати. Возможно развитие поведенческого нарушения, а именно расстройство быстрых движений глаз во время сна. При таком нарушении во время сна возникают эпизоды выраженной физической активности, потому что отсутствует паралич мышц, который развивается во время сна. Ухудшение когнитивных функций и усилению дерепрессии может вызвать недостаточность сна, а так же к возникновению сонливости [15].

Развитие синуклеинопатии в разных отделах вегетативной, нервной, центральной нервной системы, часто могут встречаться неврологические проявления, не взаимосвязанные с болезнью Паркинсона.

В связи с тем, что синуклеинопатия развивается в различных отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы, часто могут наблюдаться неврологические проявления, не связанные с паркинсонизмом.

1.4.4 Симптоматическая и нейропротекторная терапия

Фармакологическое лечение болезни Паркинсона можно разделить на симптоматическую и нейропротективную терапию. В настоящее время не существует доказанной нейропротекторной или модифицирующей болезнь терапии.

Леводопа в сочетании с карбидопой, ингибитором периферической декарбоксилазы, остается золотым стандартом симптоматического лечения болезни Паркинсона. Карбидопа ингибирует декарбоксилирование леводопы с допамином в системном кровообращении, обеспечивая более широкое распространение леводопы в центральной нервной системе. Леводопа обеспечивает наибольшее антипаркинсоновое преимущество по моторным признакам и симптомам, с наименьшими побочными эффектами в краткосрочной перспективе, однако его длительное использование связано с развитием моторных колебаний и дискинезий. Как только колебания и дискинезии становятся проблематичными, их трудно решить.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)-В могут быть рассмотрены для первоначального лечения ранних заболеваний. Эти препараты обеспечивают легкую симптоматическую пользу, имеют отличные профили побочных эффектов и, согласно обзору Кокрейна, улучшили долгосрочные результаты по показателям качества жизни на 20-25%. [18]

Дофаминовые агонисты (ропинирол, прамипексол) обеспечивают умеренную симптоматическую пользу и замедляют развитие дискинезии по сравнению с леводопой. Профилактично проверяют пациентов, получающих перорально дофаминовых агонистов, на наличие побочных эффектов.

Симптоматические препараты против болезни Паркинсона обычно обеспечивают хороший контроль моторных признаков болезни Паркинсона в течение 4-6 лет. После этого, несмотря на лучшее медицинское лечение, часто прогрессирует инвалидность, и у многих пациентов развиваются длительные моторные осложнения, в том числе колебания и дискинезии. Дополнительными причинами инвалидности при поздней болезни являются постуральная нестабильность (сложность равновесия) и слабоумие. Таким образом, симптоматическая терапия поздних заболеваний требует различных стратегий.

Нейропротекторная терапия направлена на замедление, блокирование или обратное прогрессирование заболевания; такие терапии определяются

как те, которые замедляют базовую потерю нейронов дофамина. Хотя не было доказано, что терапия является нейропротекторной, остается интерес к долгосрочному эффекту MAO-B ингибиторов. Другие агенты, находящиеся в настоящее время в стадии расследования, включают креатин и исрадипин.

Чем моложе пациент, тем больше внимания врачи уделяют долгосрочным соображениям, которыми следует руководствоваться при раннем лечении. Молодые пациенты имеют более длительный срок жизни и с большей вероятностью развивают моторные колебания и дискинезии. Для пожилых пациентов и тех, у кого есть когнитивные нарушения, меньше внимания уделяется долгосрочным соображениям; вместо этого, акцент делается на обеспечение адекватной симптоматической выгоды в ближайшем будущем, с как можно меньшим количеством побочных эффектов.

Для пациентов с двигательными колебаниями и дискинезиями, которые не могут быть адекватно управляемы с помощью медикаментозных манипуляций, рассматривается возможность проведения хирургического вмешательства. Основным хирургическим вариантом является глубокая стимуляция мозга, которая в значительной степени заменила нейроабляционные операции по поражению.

1.4.5 Не моторные симптомы

В настоящее время признано, что при болезни Паркинсона не моторные симптомы могут быть такими же неприятными как и двигательные симптомы. Моторные симптомы могут быть классифицированы как вегетативные, когнитивные/психические и сенсорные [19] и могут включать депрессию, слабоумие, галлюцинации, нарушение сна при быстром движении глаз, ортостатическую гипотензию и запор. Не моторные симптомы также могут колебаться, особенно депрессия, боль, онемение, парестезия/дизестезия, акатизия и синдром покоя в ногах. Распознавание не моторных симптомов болезни Паркинсона необходимо для надлежащего лечения. [19]

1.4.6 Симптоматическая терапия, раннее заболевание.

Лекарства, обычно используемые для симптоматического эффекта моторных симптомов на ранних стадиях болезни Паркинсона, включают леводопу, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)-В и агонисты дофамина.

1.4.6.1 Леводопа

Леводопа в сочетании с ингибитором декарбоксилазы периферической допы, такой как карбидопа, остается стандартом симптоматического лечения болезни Паркинсона. Он обеспечивает наибольшее преимущество антипаркинсонизма с наименьшими побочными эффектами в краткосрочной перспективе. Однако длительное применение леводопы связано с развитием флуктуаций и дискинезий. Как только флуктуации и дискинезии становятся проблематичными, их трудно решить. Эти неблагоприятные последствия являются причиной, по которой следует рассмотреть вопрос об отсрочке начала использования леводопы, если другие альтернативы способны контролировать симптомы.

Леводопа/карбидопа вводится в малых дозах и медленно увеличивается. Карбидопа ингибирует декарбоксилирование леводопы в дофамин в системном кровообращении, что позволяет усилить доставку леводопы в центральную нервную систему.

Таблетка, распадающаяся перорально, биологически эквивалентна пероральному леводопе/карбидопе, но растворяется на языке без необходимости глотать его водой. Таблетка, распадающаяся во рту, не всасывается во рту, а перемещается в местах абсорбции в проксимальном отделе тонкого кишечника (где всасываются и другие препараты леводопы).

Леводопа/карбидопа также доступна в комбинации с энтакапоном, ингибитором катехол-О-метилтрансферазы. При введении энтакапона в сочетании с леводопой и карбидопой, уровень леводопы в плазме крови выше и устойчивее, чем после приема только леводопы и карбидопы. Леводопа/карбидопа/энтакапон полезны при прогрессирующей болезни Паркинсона у пациентов с двигательными колебаниями.

Леводопа в сочетании с ингибитором допа-декарбоксилазы начинается в малых дозах и медленно титруется для контроля клинических симптомов. Большинство пациентов испытывает хорошую реакцию на ежедневную дозу леводопы 300-600 мг в день (обычно разделенную 3 или 4 раза в день) в течение 3-5 лет или дольше. Дозировок, превышающих те, которые необходимы для адекватного контроля симптомов, следует избегать, так как более высокие дозы увеличивают риск развития дискинезии. При появлении тошноты дозу леводопы можно принимать сразу после приема пищи. Дополнительные меры по снижению тошноты включают добавление дополнительной карбидопы или введение домперидона. Другие побочные эффекты включают головокружение и головную боль. У пожилых пациентов чаще наблюдаются спутанность сознания, бред, возбуждение, галлюцинации и психоз.

1.4.6.2 Ингибиторы МАО-В

Ингибиторы МАО-В, такие как селегилин и разагилин, могут быть использованы для раннего симптоматического лечения болезни Паркинсона. Эти препараты обеспечивают легкую симптоматическую пользу, имеют отличные профили побочных эффектов и могут улучшить долгосрочные результаты. Эти характеристики делают ингибиторы МАО-В хорошим выбором в качестве начального лечения для многих пациентов. Когда одного только МАО-В-ингибитора недостаточно для обеспечения хорошего контроля над моторными симптомами, можно добавить другой препарат (например, агонист дофамина или леводопу).

Селегилин показан в качестве дополнительной терапии (5 мг каждое утро; максимум, 10 мг/день) при лечении болезни Паркинсона у пациентов, проходящих лечение леводопой/карбидопой. Разагилин назначается для лечения признаков и симптомов болезни Паркинсона в качестве начальной моно терапии (1 мг/сутки) и в качестве дополнительной терапии (0,5-1,0 мг/сутки) к леводопе. Потенциальные побочные эффекты включают тошноту, головные боли и головокружение.

1.4.6.3 Агонисты дофамина

Первоначальное лечение агонистами дофамина, к которому при необходимости может быть добавлена леводопа, в перспективных, двойных слепых исследованиях связано с меньшим количеством моторных колебаний и дискинезий, чем только у леводопы. Последующий анализ этих исследований показывает, что преимущество дофаминовых агонистов в замедлении моторных симптомов связано с их способностью замедлять потребность в леводопе/карбидопе. [20] К числу широко используемых дофаминовых агонистов относятся прамипексол и ропинирол.

Агонисты дофамина обеспечивают симптоматическую выгоду, сравнимую с леводопой/карбидопой при ранней болезни, но эти агенты не обладают достаточной эффективностью, чтобы самостоятельно контролировать признаки и симптомы при более продвинутой болезни. Они обеспечивают умеренную симптоматическую пользу и редко сами вызывают колебания и дискинезии, но они имеют более неблагоприятные последствия, чем леводопа, включая сонливость, галлюцинации, отек и нарушения контроля над импульсами. Однако эти побочные эффекты разрешаются при снижении дозы или прекращении приема лекарств.

Агонисты дофамина, как правило, предназначены для молодых людей (< 65-70 лет), которые когнитивно нетронуты. Когда дофамин-агонист (с или без ингибитора МАО-В) больше не обеспечивает хороший контроль моторных симптомов, можно добавлять леводопу. Однако до того, как леводопа понадобится, дофамин-агонисты могут обеспечивать хороший контроль симптомов в течение нескольких лет.

Для пациентов в возрасте 65-70 лет врачи выносят суждение, основанное на общем состоянии здоровья и когнитивном статусе. Чем прочнее и когнитивно здоровый пациент, тем больше вероятность того, что врачи будут лечить его агонистом дофамина до введения леводопы и добавлять леводопу/карбидопу, когда это необходимо. Для пациентов с когнитивными нарушениями и старше 70 лет, которые могут быть склонны к

побочным эффектам, таким как галлюцинации, от дофаминовых агонистов, а также для тех, кто, вероятно, будет нуждаться в лечении только в течение нескольких лет, врачи могут отказаться от использования дофаминового агониста и вместо этого полагаться на леводопу/ингибитор периферической декарбоксилазы в качестве первичной симптоматической терапии.

При введении агониста дофамина важно начинать с малой дозы и медленно увеличивать. Дозу следует титровать вверх до тех пор, пока симптомы не будут контролироваться, максимальная доза не будет достигнута, или не возникнут побочные эффекты.

Наиболее распространенными побочными эффектами агонистов дофамина являются тошнота, ортостатическая гипотензия, галлюцинации, сонливость и нарушения контроля над импульсами. Тошноту обычно можно уменьшить, если пациент принимает лекарства после еды.

Пациентов, принимающих агонисты дофамина, следует регулярно спрашивать о сонливости, внезапном наступлении сна и нарушениях контроля над импульсами, таких как патологические азартные игры, шоппинг, пользование Интернетом и сексуальная активность. Эти побочные эффекты обычно разрешаются при снижении дозы или прекращении приема лекарств. Пациентов следует предупредить о том, что не следует садиться за руль, если они испытывают чрезмерную сонливость. Их также следует предупредить о возможности нарушений контроля над импульсами и о необходимости сообщить врачу, если такой эффект возникнет.

1.4.6.4 Антихолинергические агенты

Антихолинергические препараты могут быть использованы для пациентов, которые имеют инвалидность из-за тремора, который не адекватно контролируется с дофаминергическими препаратами, но это не препараты первого ряда, из-за их ограниченной эффективности и возможности нервно-психических побочных эффектов. Антихолинергические агенты обеспечивают хорошее облегчение тремора примерно у 50% пациентов, но не способствуют значимому улучшению

брадикинезии или ригидности. Потому что тремор может реагировать на один антихолинергический препарат, но не на другой, второй антихолинергический агент, как правило, можно попробовать, если первый не удастся. Эти лекарства следует вводить в малых дозах и медленно увеличивать, чтобы свести к минимуму побочные эффекты, к которым относятся трудности с памятью, спутанность сознания и галлюцинации. Неблагоприятные когнитивные эффекты встречаются относительно часто, особенно у пожилых людей.

Одним из наиболее часто используемых антихолинергических агентов является тригексифенидил. Начальная доза тригексифенидила должна быть низкой и постепенно увеличиваться. Рекомендуется начинать терапию с одной дозы 1 мг. Дозу можно титровать по 1 мг каждую неделю или около того, до тех пор, пока в общей сложности не будет дано 4-6 мг в сутки или пока не будет достигнут удовлетворительный контроль. Некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы. Также широко используется бензтропин (когентин) с начальной дозой 0,5-1 мг в день на ночь. Дозу можно титровать с еженедельными интервалами с шагом от 0.5 мг до максимума 6 мг/день.

1.4.6.5 Амантадин

Амантадин - противовирусное средство, обладающее антипаркинсонизирующей активностью. Его механизм действия не до конца понятен, но амантадин, кажется, потенцирует дофаминергические реакции ЦНС. Он может высвобождать дофамин и норэпинефрин из мест хранения и препятствовать повторному приему дофамина и норэпинефрина. Амантадин может предложить дополнительную выгоду у пациентов, испытывающих максимальный или ослабевающий эффект от леводопы.

Амантадин обычно вводят при дозе 100 мг в сут. и медленно увеличивают до начальной поддерживающей дозы 100 мг 2 или 3 раза в сутки. Наиболее опасными потенциальными побочными эффектами амантадина являются спутанность сознания и галлюцинации. К обычным

побочным эффектам относятся тошнота, головная боль, головокружение и бессонница. Менее часто сообщаемые побочные эффекты включают в себя беспокойство и раздражительность, атаксия, живой ретикуляр, отек периферии и ортостатическая гипотензия.

В небольшом перекрестном исследовании было обнаружено, что амантадин улучшает патологические азартные игры, связанные с болезнью Паркинсона [21]. Однако в большом перекрестном исследовании амантадин ассоциировался с более высокой распространенностью нарушений импульсного контроля, в том числе азартных игр. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для понимания роли амантадина как средства лечения или причины нарушений импульсного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона.

1.4.7 Симптоматическая терапия, прогрессирующее заболевание.

1.4.7.1 Моторные колебания

Пациенты изначально испытывают стабильную, устойчивую пользу в течение всего дня в ответ на леводопу. Однако через несколько месяцев или лет многие пациенты замечают, что преимущество немедленного высвобождения леводопы/карбидопы исчезает через 4-5 часов. С течением времени эта сокращенная продолжительность ответа становится все более мимолетной, а клинический статус колеблется все более и более близко в соответствии с периферической концентрацией леводопы. В конечном счете, эффект длится только около 2 часов. Время, когда медикаменты приносят пользу при брадикинезии, ригидности и треморе, называется "включенным" временем, а время, когда медикаменты не приносят пользу, называется "выключенным" временем.

Лечение моторных колебаний при отсутствии пиковой дозы дискинезии относительно просто. Несколько различных стратегий, по отдельности или в комбинации, могут быть использованы для обеспечения более устойчивой дофаминергической терапии. Возможные стратегии включают в себя следующее:

- Добавление агониста дофамина, ингибитора катехол-О-метилтрансферазы, ингибитора моноаминоксидазы (МАО)-В или селективного антагониста аденозина
- Чаще дозировать леводопу
- Увеличение дозы леводопы
- Добавление прерывистых ингаляционных доз леводопы
- Переход от мгновенного освобождения к устойчивому освобождению леводопы/карбидопы или леводопы/карбидопы/энтакапона
- Непрерывная интратрахеальная инфузия энтеральной суспензии карбидопа/леводопа.

1.4.7.2 Дискинезия

Через несколько месяцев - лет после введения леводопы у многих пациентов развивается пиковая дискинезия, состоящая из хорейформы - скручивания/поворота движений, которые происходят при пиковом уровне дофамина, производимого леводопой. На данный момент, увеличение стимуляции дофамина, вероятно, ухудшение пик-дозы дискинезии, и снижение стимуляции дофамина может ухудшить признаки болезни Паркинсона двигателя и увеличить время отдыха. Терапевтическое окно лежит выше порога, необходимого для улучшения симптомов (на пороге) и ниже порога для пиковой дозы дискинезии (порог дискинезии). Терапевтическое окно сужается с течением времени из-за прогрессивного снижения порога для пиковой дозы дискинезии.

Хотя многие пациенты предпочитают легкую дискинезию не вовремя, врач должен признать, что дискинезия может быть достаточно тяжелой, чтобы причинить больному беспокойство, либо помешать его деятельности, либо вызвать дискомфорт. Спрос пациентов о том, как они себя чувствуют в свободное от работы время и во время дискинезии, важен для оптимального титрования лекарств. Может быть полезно, если пациент заполнит дневник; дневник следует разделить на полчаса, на которые пациент указывает, нет ли у него дискинезии, нет ли проблемной дискинезии, нет ли проблемной

дискинезии. Цель медицинской помощи - свести к минимуму время простоя при проблемной дискинезии. Другим способом является максимизация времени без проблемной дискинезии.

Лечение двигательных колебаний при дискинезии

Лечение пациентов как с моторными колебаниями, так и с проблемной пиковой дискинезией может быть затруднено. Целью лечения в этой ситуации является предоставление как можно большего количества функционального времени в течение дня. Это достигается путем максимизации времени без проблемной дискинезии. Предпринимается попытка сократить как время отдыха, так и время, необходимое для лечения проблемной или отключающей дискинезии. К сожалению, уменьшение дофаминергической терапии может увеличить время отдыха, а увеличение дофаминергической терапии может усугубить пиковую дозу дискинезии.

Для пациентов принимающих препараты леводопы/карбидопы переход на ИК-леводопу/карбидопу часто обеспечивает более последовательный и предсказуемый цикл дозирования и позволяет осуществлять более тонкое титрование. Как правило, более часто назначаются меньшие дозы леводопы. Следует искать дозу, достаточную для того, чтобы обеспечить выгоду, не вызывая проблемной дискинезии. Время до износа затем определяет соответствующий интервал между дозами. Экстремальным вариантом этой стратегии является использование жидкой леводопы, раствора, с помощью которого дозу можно тонко титровать и вводить каждый час.

Ингибиторы подавляют периферический метаболизм леводопы до 3-О-метилдопы, тем самым продлевая период полураспада леводопы и делая большее количество леводопы доступным для транспортировки через гематоэнцефалический барьер в течение более длительного периода времени. Из-за потенциального риска гепатотоксичности с толкапоном необходим мониторинг функции печени, и этот препарат следует применять только у пациентов, которые испытывают моторные колебания на леводопе, которые

невозможно адекватно контролировать с помощью других лекарственных средств. При дискинезии доза леводопы должна быть снижена. У пациентов, уже страдающих дискинезией, доза леводопы часто снижается на 30-50% при введении толкапона.

Энтакапон является ингибитором, который не вызывает гепатотоксичности; при использовании этого препарата тесты на функции печени не требуются. Леводопа/карбидопа/энтакапон в настоящее время доступен в качестве комбинации препаратов при болезни Паркинсона.

Аналогичным образом, в леводопу можно добавлять агонисты дофамина, чтобы попытаться сгладить реакцию. Если у пациента есть и флуктуации, и дискинезии на леводопе, то добавление агонистов дофамина, скорее всего, снизит тяжесть заболевания и может замедлить дискинезии и моторные колебания; тогда можно попытаться снизить дозу леводопы.

1.4.7.3 Тремор

Леводопа/карбидопа, дофаминовые агонисты и антихолинергики обеспечивают хорошую отдачу от тремора примерно у 50-60% пациентов. Если пациент испытывает неприятный тремор и симптомы не поддаются адекватному контролю с помощью одного препарата, следует попробовать другой. Если тремор не поддается адекватному контролю с помощью лекарственных средств, можно в любое время во время болезни рассмотреть возможность проведения хирургической терапии.

1.4.7.4 Предполагаемая нейропротективная терапия

Нейропротекторная терапия определяется как та, которая замедляет основную потерю нейронов. В настоящее время не существует доказанных нейропротекторных терапий при болезни Паркинсона. Если бы была доступна нейропротективная терапия при болезни Паркинсона, она применялась бы с момента постановки диагноза и далее. В настоящее время наибольший интерес к возможной нейропротективной терапии проявляют ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)-В, селегилин и расагилин. Другие агенты, представляющие интерес, включают креатин и израдипин.

Клинические испытания не обеспечили поддержку нейропротекторного эффекта витамина Е или коэнзима Q10.

1.4.7.5 Селегилин

Селегилин является необратимым ингибитором МАО-В. У человека дофамин в мозге метаболизируется МАО-В, и блокада этого фермента снизит метаболизм дофамина. В исследовании убедительно показано, что селегилин замедляет потребность в терапии леводопой на ранних стадиях болезни Паркинсона. Исследовательская группа Паркинсона оценила способность селегилина и токоферола задерживать прогрессирование клинической инвалидности при ранней болезни Паркинсона путем рандомизации 800 пациентов на получение селегилина (10 мг/сут) или плацебо и токоферола (2000 МЕ/сут) или плацебо. Пациенты, которые получали селегилин, с плацебо или токоферолом, испытывали значительную задержку в необходимости терапии леводопой. Пациенты, которые получали плацебо, нуждались в леводопе в прогнозируемом среднем через 15 месяцев после поступления, в то время как пациенты, которые получали селегилин, нуждались в терапии леводопой, защищенной от атак, в среднем через 24 месяца[22].

Поскольку отмечалось, что селегилин обеспечивает небольшую, но статистически значимую симптоматическую (раннюю) пользу, невозможно определить, способствовал ли нейропротекторный эффект задержке потребности в леводопе[22].

В другом исследовании пациенты с ранней болезнью Паркинсона, которые получали селегилин в течение 7-летнего периода, испытывали меньшую клиническую прогрессию и нуждались в меньшем количестве леводопы, чем пациенты, получавшие плацебо. В этом исследовании пациенты с ранней болезнью Паркинсона были рандомизированы на селегилин или плацебо, и при необходимости к ним добавляли леводопу. Селегилин - это препарат, который впервые вызвал широкий интерес как возможный нейропротектор болезни Паркинсона. Лабораторные

исследования продолжают предоставлять доказательства того, что селегилин оказывает нейропротекторное действие на нейроны дофамина независимо от МАО-В торможения. Сообщалось, что селегилин защищает клетки дофамина у мышей от токсичности (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина), даже если препарат вводился с задержкой, достаточной для окисления (1-метил-4-фенилпиридина), эффект, который нельзя отнести к ингибированию МАО-В.

В системах клеточной культуры нейропротекторный эффект селегилина опосредуется синтезом новых белков. Селегилин индуцирует транскрипционные события, приводящие к усилению синтеза антиоксидантных и антиапоптотических белков. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что один из метаболитов селегилина - десметилселегилин - является активным агентом нейропротекции. Возможно, что метаболиты амфетамина селегилина могут препятствовать его нейропротекторному действию.

1.4.7.6 Разагилин

Разагилин также является ингибитором МАО-В, который проявляет нейропротекторные эффекты в культуре клеток и моделях животных. Возможные заболевания-модифицирующие эффекты разагилина были изучены в 2 больших, позднего начала исследований. В таких исследованиях, субъекты рандомизированы на лечение с активным лекарством исследования или плацебо следует активное лекарство исследования. Это создает 2 фазы в рамках исследования. В фазе I, одна группа находится на плацебо, а другая на активный препарат исследования, в фазе II, обе группы получают активный препарат исследования. Если фаза II достаточно длинная, чтобы обеспечить полную промывку симптоматических эффектов, то любые различия между группами в конце исследования должны быть обусловлены долговременными преимуществами (т.е. модификацией заболевания), которые получают только те группы, которые получали активное лечение во время фазы I.

Написано по-другому, в конструкции с задержкой старта, половина испытуемых в исследовании принимают пробный препарат с 1-го дня, а другая половина - плацебо. Однако на полпути к исследованию группа плацебо переходит от плацебо к пробному препарату. Если препарат действительно полезен в замедлении прогрессирования заболевания, то те, кто начал исследование на плацебо, никогда не должны догонять, с точки зрения прогрессирования заболевания, тех, кто получил пробный препарат с начала исследования.

1.4.7.7 Леводопа

Данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что терапия леводопой на ранних стадиях болезни Паркинсона потенциально может замедлить прогрессирование или оказывать длительное воздействие на симптомы заболевания. Однако нейровизуализационные исследования также указывают на то, что потеря нигростриатальных нервных терминалов дофамина может ускоряться или дофаминовые терминалы могут быть модифицированы с использованием леводопы. В исследовании Паркинсона и др., в котором оценивалось, ускоряет ли хроническое применение леводопы патологические процессы в мозге при паркинсонизме, исследователи не обнаружили такой прогрессии, основываясь на числе нигральных нейронов и патологии тела Леви. Тем не менее, во избежание моторных осложнений следует использовать самую низкую дозу, необходимую для поддержания хорошего функционирования. Необходимы дополнительные исследования для определения того, ускоряет, замедляет или не влияет ли леводопа на прогрессирование заболевания.

1.4.8 Глубокая стимуляция мозга

Глубокая стимуляция мозга стала хирургической процедурой при болезни Паркинсона по следующим причинам:

- Это не связано с разрушением тканей мозга
- Он обратимый

- Его можно отрегулировать по мере того как болезнь прогрессирует или происходят неблагоприятные события
- Двусторонние процедуры могут проводиться без значительного увеличения неблагоприятных событий

Глубокая стимуляция мозга, форма стереотаксической хирургии, сделала возрождение в лечении болезни Паркинсона во многом потому, что долгосрочные осложнения терапии леводопой приводят к значительной инвалидности с течением времени. Лучшее понимание физиологии базальных ганглиев и схем, а также совершенствование хирургических методов, нейровизуализации и электрофизиологической записи позволили проводить хирургические процедуры более точно и с более низкой заболеваемостью.

Хирургия при двигательных расстройствах ранее включала преимущественно деструктивное поражение аномально гиперактивных глубоких ядер головного мозга; однако наблюдение за тем, что высокочастотная электростимуляция в вентральном боковом ядре таламуса устраняет тремор у пациентов, проходящих таламотомию, привело к исследованию длительных как обратимой альтернативы процедурам поражения.

Продолжающееся совершенствование знаний о схемах базальных ганглиев и патофизиологии болезни Паркинсона сузило фокус хирургии нарушения движения до 3-х ключевых структур серого вещества: таламуса, глобусного паллидуса и субталамического ядра. В настоящее время венерическое ядро является наиболее часто используемым объектом для лечения болезни Паркинсона.

Операция включает в себя стимуляцию субталамического ядра, стимуляцию глобус-паллидус интернационал и глубокую стимуляцию таламуса головного мозга. Британский Национальный сотрудничающий центр по хроническим заболеваниям отмечает следующие показания для процедуры у пациентов с болезнью Паркинсона[23]:

- Наличие моторных осложнений, огнеупорных к медицинской терапии
- Отсутствие значительных сопутствующих заболеваний у биологически пригодного индивидуума
- Отсутствие значительных психических проблем (например, депрессия, слабоумие).
- Реакция на леводопу

Ключевым моментом при отборе пациентов является то, что соответствующие пациенты все еще испытывают хорошую реакцию на леводопу, но эта реакция не может быть адекватно поддержана в течение дня или осложнена чрезмерной дискинезией.

Глубокий мозговой стимулирующий провод оснащен 4 электродными контактами, каждый из которых может быть использован, по отдельности или в комбинации, для терапевтической стимуляции.

1.4.9 Нейроабляционные хирургические вмешательства

Операции по поражению предполагают разрушение целевых участков мозга для контроля симптомов болезни Паркинсона. Операции по поражению при болезни Паркинсона в значительной степени были заменены глубокой стимуляцией мозга. Во время нейроабляции специфическая глубокая мишень мозга разрушается в результате термокоагуляции. Радиочастотный генератор используется чаще всего для нагрева наконечника пораженного электрода до предписанной температуры контролируемым способом.

Таламотомия и паллидотомия

Таламотомия включает в себя разрушение части таламуса, как правило, вентрального посредника, для снятия тремора. Ядро VIM считается лучшей мишенью для подавления тремора, с отличным краткосрочным и долгосрочным подавлением тремора в 80-90% пациентов с болезнью Паркинсона. Таламотомия мало влияет на брадикинезию, ригидность, моторные колебания или дискинезию. При выраженной ригидности и

акинезии предпочтение отдается другим мишеням, включая глобус-паллидус интернационал и субталамическое ядро.

Паллидотомия включает в себя разрушение части GP_i. Исследования по паллидотомии показали значительное улучшение каждого из кардинальных симптомов болезни Паркинсона (тремор, ригидность, брадикинезия), а также значительное уменьшение дискинезии.

Наиболее серьезным и частым (3,6%) побочным эффектом паллидотомии является скотома в контралатеральном нижне-центральной поле зрения. Это осложнение возникает, когда поражение GP_i распространяется в зрительный тракт, который находится непосредственно под GP_i. Риск возникновения дефицита поля зрения значительно снижается при точном определении границы вентральной части GP_i с помощью микроэлектродной записи. К менее частым осложнениям (< 5%) относятся повреждения внутренней капсулы, парез лица и внутримозговое кровоизлияние (1-2%). Также могут наблюдаться нарушения речи, глотания и познания.

Двусторонняя паллидотомия не рекомендуется, так как осложнения относительно распространены и включают в себя речевые трудности, дисфагию и когнитивные нарушения.

1.4.10 Нейронная трансплантация

Нейронная трансплантация является потенциальным лечением болезни Паркинсона, потому что наиболее значительные дегенерации нейронов является сайт и тип конкретных (т.е. дофаминергические); целевая область хорошо определены (т.е. стриатум); постсинаптических рецепторов являются относительно нетронутыми, и нейроны обеспечивают тонизирующую стимуляцию рецепторов и, кажется, служит модуляторной функции.

Трансплантация аутологичных клеток надпочечников и свиных клеток плода не была признана эффективной в двойных слепых исследованиях и была прекращена. Хотя открытые исследования этикетки

трансплантации дофаминергических клеток плода дали многообещающие результаты, 3 рандомизированных, двойных слепых, шам-хирургия-контролируемых исследований не нашли никакого чистого преимущества. Кроме того, у некоторых пациентов, получавших эти трансплантаты, развилась потенциально инвалидизирующая форма дискинезии, которая сохранялась даже после изъятия леводопы. Такие функции, как дисфункция походки, замораживание, падение и слабоумие, скорее всего, из-за неопаминергической патологии и, следовательно, вряд ли реагировать на дофаминергических трансплантатов.

Льюи телеподобные включения были найдены в привитых нигральных нейронах в реципиентах длительной пересадки; эти включения окрашены положительно для альфа-синуклеина и повикитина и уменьшили иммуностайнинг для транспортера допамина, что указывает на то, что болезнь Паркинсона может поражать привитые клетки.

Человеческие эпителиальные клетки пигментного эпителия сетчатки вырабатывают леводопу, а пигментные эпителиальные клетки сетчатки в желатиновых микроносителях были имплантированы в путамены в ходе предварительных исследований. Завершено II фаза двойного слепого, рандомизированного, многоцентрового, управляемого шам-хирургическим методом исследования этой техники. Пациенты с болезнью Паркинсона не получили никакой пользы от этой процедуры по сравнению с фиктивной операцией.

1.4.11 Генная терапия

Несколько исследований продемонстрировали безопасность генной терапии как метода лечения болезни Паркинсона, и были начаты более крупные исследования для изучения эффективности этой процедуры. Три исследовательские стратегии, использующие передачу генов для целевой экспрессии белков, следующие :

- Улучшение доступности дофамина в стриатуме за счет более непрерывной доставки,

- Снижение активности STN с локальной индукцией экспрессии гамма-аминобутириевой кислоты
- Защита/восстановление нигростриатальной нейронной функции с выражением трофического фактора

Двойное слепое, II фаза, рандомизированное, контролируемое исследование доставки гена нейротрофического фактора через адено-ассоциированный вектор типа 2 (AAV2) у пациентов с болезнью Паркинсона в возрасте 30-75 лет показало умеренную эффективность. Дальнейшие исследования продолжаются.

1.4.12 Физические упражнения и терапия

Тренировочная терапия у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием различных физиотерапевтических вмешательств может сыграть роль в улучшении походки, равновесия и гибкости, аэробной способности, иницировании движения и функциональной независимости. Исследования, как правило, предполагают улучшение функциональных результатов, но наблюдаемые преимущества были небольшими по величине и не были устойчивыми после прекращения упражнений[23].

Систематический обзор 33 рандомизированных исследований с участием 1518 пациентов оценил различные физиотерапевтические вмешательства, включая общую физиотерапию, физические упражнения, тренировки на беговой дорожке, подсказки, танцы и боевые искусства. Были отмечены значительные улучшения в скорости ходьбы, выносливости и длине шага, мобильности и равновесии. Шкала оценки болезни Паркинсона также была улучшена с физиотерапией. Не было никаких преимуществ, наблюдаемых для падений или пациентов с рейтингом качества жизни, и не было никаких доказательств того, что один тип физиотерапии был выше, чем другие.

Возродился интерес к потенциальной пользе физических упражнений при болезни Паркинсона, в том числе к возможному нейропротекторному эффекту. Энергичные физические упражнения в середине жизни связаны с

уменьшением риска последующего развития болезни Паркинсона. На моделях животных активные физические упражнения обеспечивают защитный эффект против различных токсинов, вызывающих паркинсонизм. Кроме того, у здоровых людей после физических упражнений увеличивается нейротрофический фактор, получаемый из мозга сыворотки крови, пропорционально интенсивности деятельности. При болезни Паркинсона уровень BDNF в чернилах субстанции снижается, а у животных-моделей болезни Паркинсона BDNF обеспечивает нейропротекторный эффект. Это область активных исследований.

1.5 Фармакологические препараты для лечения неврологических патологий

1.5.1 Цитофлавин

Терапевтическое действие Цитофлавина обусловлено активными веществами, входящими в его состав.

Янтарная кислота

бутандиовая кислота или этан-1,2-дикарбоновая кислота

Брутто формула: $C_4H_6O_4$

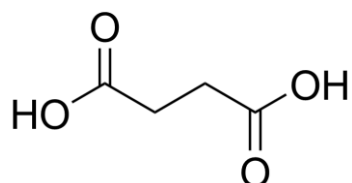


Рис. 1 структурная формула янтарной кислоты

Инозин

Брутто формула: $C_{10}H_{12}N_4O_5$

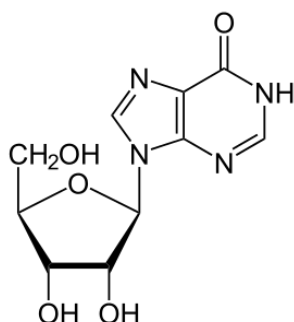


Рис.2 Структурная формула инозина

Никотиномид (витамин РР)

3-пиридинкарбоксамид, амид никотиновой кислоты

Брутто формула: $C_6H_6N_2O$

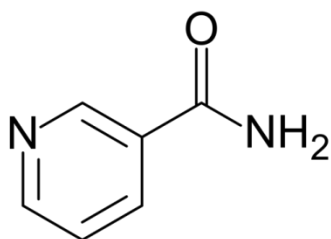


Рис. 3 Структурная формула никотиномида

Рибофлавин (витамин В2)

Брутто формула: $C_{17}H_{20}N_4O_6$

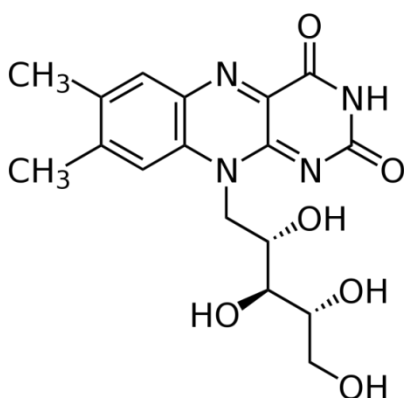


Рис. 4 Структурная формула рибофлавина

Так, янтарная кислота является готовым метаболитом, в ходе которого образуется универсальная клеточная энергетическая молекула АТФ (аденозинтрифосфорная кислота). Янтарная кислота сразу же попадает в цикл Кребса, который начинает протекать активнее и производить большее количество АТФ. АТФ, в свою очередь, является универсальной энергетической молекулой, обеспечивающий протекание всех биохимических процессов и реакций, нуждающихся в энергии. Так и АТФ является универсальным энергетическим субстратом для всех биохимических реакций. То есть, достаточное количество АТФ позволяет всем процессам без исключения протекать слаженно и быстро. Недостаток этой молекулы приводит к тому, что самые важные

биохимические реакции протекают значительно медленнее, а менее важные просто останавливаются.

Кроме того, янтарная кислота улучшает усвоение и утилизацию кислорода клетками всех органов и тканей.

Инозин стимулирует синтез ключевых ферментов-нуклеотидов и никотинамидадениннуклеотид (НАД).

Никотиновая кислота или никотинамид - это витамин, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в живых клетках. В клетках витамин В2 трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида и его фосфата (НАДФ), путем ряда биохимических реакций, ускоряет образование никотинамид-зависимых ферментов, необходимых для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ.

Витамин В2 один из наиболее важных водорастворимых витаминов, кофермент многих биохимических процессов, активирует формирование сукцинатдегидрогеназы и других окислительно-восстановительных реакций.

Таким образом, все компоненты препарата являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в ЦНС.

Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодополняющим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина.

ГЛАВА 4 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевой рынок – сегменты рынка, на котором будет продаваться в будущем разработка. В свою очередь, сегмент рынка – это особым образом выделенная часть рынка, группы потребителей, обладающих определенными общими признаками.

Сегментирование – это разделение покупателей на однородные группы, для каждой из которых может потребоваться определенный товар (услуга). Можно применять географический, демографический, поведенческий и иные критерии сегментирования рынка потребителей, возможно применение их комбинаций с использованием таких характеристик, как возраст, пол, национальность, образование, любимые занятия, стиль жизни, социальная принадлежность, профессия, уровень дохода.

Новизна данного исследования, заключается в исследовании влияния фармакологических препаратов, обладающих антиокислительными свойствами, на антиоксидантную защиту организма, путем электровосстановления кислорода методом вольтамперометрии в сыворотке крови. До сегодняшнего дня, аналогов в повседневной медицинской практике не существует. Изучение активности антиоксидантов на организм человека, позволит создавать более совершенные фармакологические препараты различной направленности, а также более эффективно проводить мероприятия по терапевтической коррекции.

4.1.2 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) - это графический метод анализа и формирования причинно-следственных

связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

- Выявление причин возникновения проблемы;
- Анализ и структурирование процессов на предприятии;
- Оценка причинно-следственных связей.

Причинно-следственная диаграмма представлена на рисунке 8.

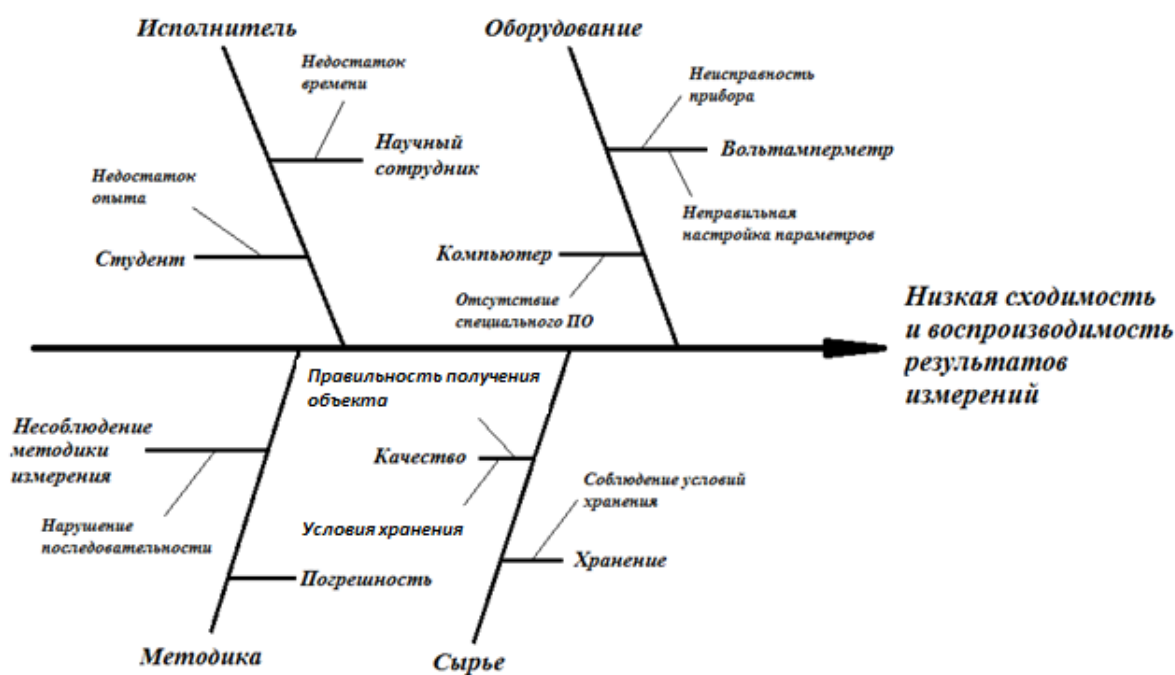


Рисунок 11 - Причинно-следственная диаграмма 61

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта. Перечень вопросов приведен в таблице 9.

Таблица 9 – Оценка степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	3	4
2.	Определены перспективы направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной стоимости	4	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	1	2
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	2	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	2	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	3
13.	Проработаны вопросы	2	3

	финансирования коммерциализации научной разработки		
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	4
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	2	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	39	51

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, если значение $B_{\text{сум}}$ получилось от 39 до 51 что говорит о средней или выше средней

перспективности научного проекта. Объемы инвестиций в текущую разработку низки. Увеличение этих объемов позволило бы провести более качественные и глубокие исследования.

4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

При коммерциализации научно-технических разработок продавец (а это, как правило, владелец соответствующих объектов интеллектуальной собственности), преследует вполне определенную цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект. Это может быть получение средств для продолжения своих научных исследований и разработок (получение финансирования, оборудования, уникальных материалов, других научно-технических разработок и т.д.), одноразовое получение финансовых ресурсов для каких-либо целей или для накопления, обеспечение постоянного притока финансовых средств, а также их различные сочетания.

При этом время продвижения товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Для данной работы, в качестве метода коммерциализации, был выбран инжиниринг. Инжиниринг предполагает предоставление на основе договора одной стороной (консультантом) другой стороне (заказчику) комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, вводом в эксплуатацию, производством продукции и т.д.

4.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес-потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

4.2.1 Цели и результат проекта

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Руководитель проекта	Целью исследования было получение результатов антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с заболеваниями альцгеймера и паркинсона, которые в дальнейшем будут использованы для улучшения проведения терапевтических мероприятий
Инженер проекта (дипломник)	

В таблице 11 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 11 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Найти зависимость изменения коэффициента антиоксидантной активности в сыворотке крови при терапевтической коррекции пациентов с неврологическими патологиями
Ожидаемы результаты проекта:	Возможность использования полученной информации в рутинной медицинской практике, для наилучшего проведения терапевтических мероприятий
Критерии приемки результата проекта:	Надежность, повторяемость, точность измерений
Требования к результату проекта:	Требование:
	Воспроизводимость методики, экономическое и фармакологическое значение

	Надежная схема определения суммарной активности антиоксидантов в сыворотке крови
--	--

4.2.2 Организационная структура проекта

Организационная структура проекта представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Воронова О.А., доцент, к.х.н. ИШПР ТПУ	Руководитель проекта	Руководство проектом, координирование деятельности участников проекта	150
2	Окружнова А.В., магистрант ИШПР ТПУ	Исполнитель	Выполнение работы по проекту, оформление результатов	720
ИТОГО:				870

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта. Ограничения и допущения проекта представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
Бюджет проекта:	Инициативная работа
Сроки проекта:	01.09.2019-25.05.2020
Дата утверждения плана управления проектом	01.09.2019
Дата завершения проекта	24.05.2020
Объект исследования	Ограниченное количество пациентов со схожими патологиями, проходящие терапевтическую коррекцию в заданный период времени

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

4.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. На рисунке 12 представлена иерархическая структура работ по проекту.

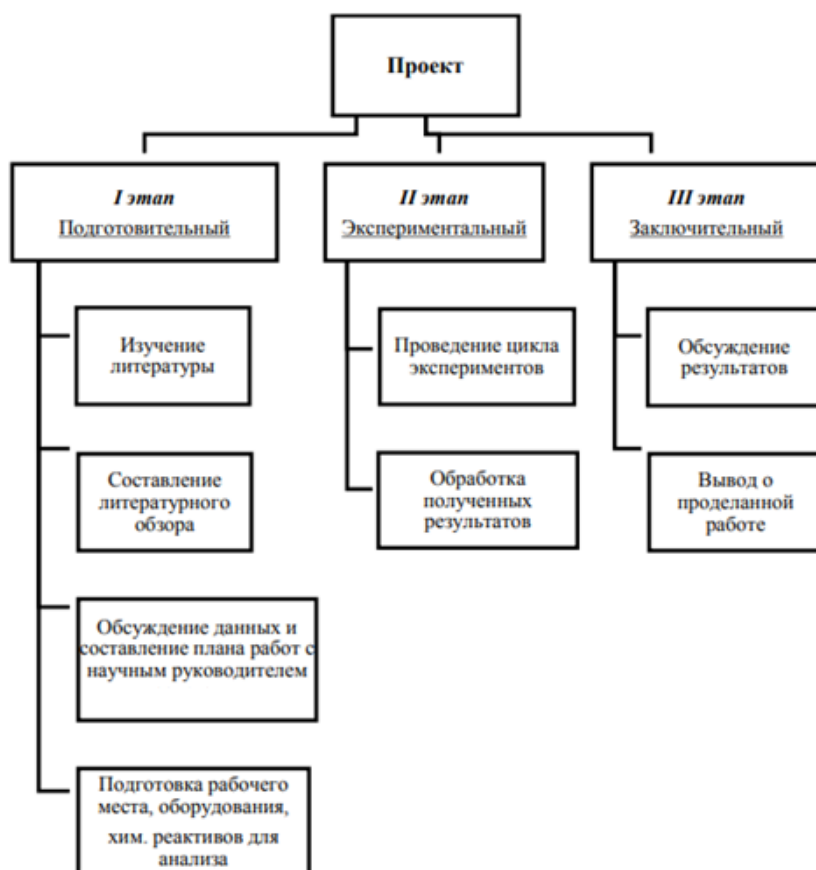


Рисунок 12 - Иерархическая структура работ по проекту

4.3.2 Контрольные события проекта

Контрольные события проекта представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Литературный обзор по теме проекта	Сентябрь – Октябрь, 2019 г.	Литературный обзор в ВКР
2	Постановка цели и задач	Сентябрь, 2019 г.	Раздел цели и задачи в ВКР
3	Разработка плана экспериментальных работ	Сентябрь – Октябрь, 2019 г.	План работ
4	Проведение эксперимента по определению суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови	Ноябрь, 2019 г. – Март, 2020 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
5	Исследование полученных данных	Март – Апрель, 2020	Результаты

		г.	экспериментов, представленных в ВКР
6	Обсуждение результатов	Март – Апрель, 2020 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
7	Оформление работы	Апрель – Май, 2020 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР

4.3.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта построен календарный и линейный график проекта.

Линейный график представлен в виде таблицы (таблица 15).

Таблица 15 – Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончание работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
	Составление и утверждение технического задания	14	01.09.2019	15.09.2019	Воронова О.А.
2	Подбор и изучение материалов	30	01.09.2019	30.09.2018	Окружнова А.В.
3	Календарное планирование работ по теме	30	17.09.2019	17.10.2019	Воронова О.А. Окружнова А.В.
4	Теоретические и экспериментальные	151	01.11.2019	30.03.2020	Воронова О.А. Окружнова

	исследования				А.В.
5	Обобщение и оценка результатов	31	01.04.2020	01.05.2020	Воронова О.А. Окружнова А.В.
6	Разработка технической документации	21	15.04.2020	05.05.2020	Воронова О.А. Окружнова А.В.
7	Оформление комплекта документации	14	01.05.2020	15.05.2020	Окружнова А.В.
ИТОГО:		291			

Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем, поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Диаграмма Ганта – это горизонтальный ленточный график (таблица 8), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} * k_{\text{кал}},$$

где T_k – продолжительность выполнения i – й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i – й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}},$$

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году.

Таким образом:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22$$

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. Диаграмма приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Диаграмма Ганта работ по проекту

Код работы (из ИСР)	Вид работ	Исполнители	Тк, кал, дн.	Продолжительность выполнения работ																											
				2019												2020															
				Сен.			Окт.			Нояб.			Дек.			Янв.		Февр.			март			Апр.			май			июнь	
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	17,1																												
2	Подбор и изучение материалов	Инженер	36,6																												
3	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, инженер	36,6																												
4	Теоретические и экспериментальные исследования	Руководитель, инженер	184,2																												
5	Обобщение и оценка результатов	Руководитель, инженер	37,8																												
6	Разработка технической документации	Руководитель, инженер	25,6																												
7	Оформление комплекта документации	Инженер	17,1																												

4.3.4 Бюджет научного исследования

Бюджет затрат на выполнение НТИ составляется с целью проведения данной работы в течение 1 года. Затраты на НТИ рассчитываются по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат прямые затраты и накладные затраты. Прямые затраты – это затраты на фонд заработной платы исполнителей, сырье, энергию, амортизацию оборудования. Накладные затраты включали лабораторные затраты, связанные с освещением, отоплением, содержанием персонала.

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

Расчет стоимости материальных затрат производится по действующим прейскурантам или договорным ценам. В стоимость материальных затрат включают транспортно-заготовительные расходы (3 – 5 % от цены). В эту же статью включаются затраты на оформление документации (канцелярские принадлежности, тиражирование материалов). Результаты по данной статье представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сырье, материалы, комплектующие изделия

Наименование	Кол-во	Цена за единицу, руб.	Сумма, руб.
Пипетка градуированная	3 шт	70	210
Стакан лабораторный	2 шт	50	100
Цилиндр мерный	1 шт	300	300
Дозатор пипеточный одноканальный	1 шт	2700	2700
Всего за материалы			3310
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)			166
Итого по статье С _м			3476

В статью «спецоборудование для научных работ» включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Оборудование, используемое при выполнении НИР, имеющееся на кафедре ФАХ НИ ТПУ имеет стоимость свыше 40 тыс. рублей, учитывалось в виде амортизационных отчислений. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования» представлен в таблице 24

Результаты по данной статье представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Спецоборудование для научных работ

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Амортизация, руб. (срок службы – 10 лет)
1	Вольтамперометрический анализатор TA-lab (ООО «Томьаналит», Томск)	1	210000	21000
2	Хладостат для хранения сыворотки крови	1	50000	5000
3	Компьютер	1	45000	4500
ИТОГО				30500

4.3.5 Основная заработная плата

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая

ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда).

Месячный должностной оклад работника:

$$З_м = З_б * (K_{пр} + K_д) * K_p$$

где $З_б$ – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, (определяется Положением об оплате труда);

$k_д$ – коэффициент доплат и надбавок (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: определяется Положением об оплате труда);

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчет основной заработной платы приведен в таблице 19.

Таблица 19 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	Зб, руб.	$k_{пр}$	$k_д$	k_p	Зм, руб	Здн, руб.	Тр, раб. дн.	Зосн, руб.
Руководитель проекта	33 600	-	-	1,3	43 680	1403	110	154330
Инженер проекта	26 300	-	-	1,3	34 190	1030	292	300995

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением проекта, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату.

$$С_{зп} = З_{осн} + З_{доп} ,$$

где $З_{осн}$ – основная заработная плата;

$З_{доп}$ – дополнительная заработная плата.

Основная заработная плата ($З_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$З_{\text{осн}} = З_{\text{дн}} * Т_{\text{раб}}$$

где $З_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника;

$Т_{\text{р}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$З_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{м}} * М}{F_{\text{д}}}$$

где $З_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

$М$ – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 48 раб. дней $М=10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 20).

Баланс рабочего времени приведен в таблице 20.

Таблица 20 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Дипломник
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	44	48
- выходные дни	14	14
- праздничные дни		
Потери рабочего времени	56	28
- отпуск	2	2
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	249	273

В статью «расчет дополнительной заработной платы» включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата

вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

$$З_{\text{доп}} = K_{\text{доп}} * З_{\text{осн}}$$

где $З_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$З_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 21 приведена форма расчета основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 21 – Расчет дополнительной заработной платы

Заработная плата	Руководитель	Инженер
Основная зарплата, руб.	154 330	300 995
Дополнительная зарплата, руб.	18 520	36 119
Итого по статье Сзп, руб. с учетом районного коэффициента 1,3%	224 705	438 248

Статья «отчисления на социальные нужды» включает в себя отчисления во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления на социальные нужды составляет 30,2 % от суммы заработной платы всех сотрудников. Отчисления на социальные нужды составляет: отчисления в пенсионный фонд 22 %, отчисление на медицинское страхование 5,1 %.

$$C_{\text{внеб}} = K_{\text{внеб}} * (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}})$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

В статью «накладные расходы» включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание, которые могут быть отнесены

непосредственно на конкретную тему. Кроме того, сюда относятся расходы по содержанию, эксплуатации и ремонту оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий, сооружений и др. В расчетах эти расходы принимаются в размере 70 - 90 % от суммы основной заработной платы научно-производственного персонала данной научно-технической организации.

Накладные расходы составляют 80-100 % от суммы основной и дополнительной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнение темы.

Расчет накладных расходов ведется по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = K_{\text{накл}} * (C_{\text{зп}})$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов.

В таблице 22 представлены отчисления во внебюджетные фонды и накладные расходы.

Таблица 22 – Расчет социальных отчислений, накладных расходов

Исполнители	$C_{\text{зп}}$, руб.	$k_{\text{внеб.}}$	$C_{\text{внеб.}}$, руб.	$k_{\text{накл.}}$	$C_{\text{накл.}}$, руб.
Руководитель проекта	224 705	0,302	67 860	0,8	179 764
Инженер проекта	438 248	0,302	132 350	0,8	350 598

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости научного исследования (таблица 15). 78

Таблица 23 – Себестоимость научного исследования

Статья затрат	Затраты, руб.
Сырье и материалы	3 476
Амортизация оборудования	30 500
Заработная плата	662 953
Отчисления на социальные нужды	200 210
Накладные расходы	530 362
Итого	1 427 501

4.3.6 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (таблица 24).

Таблица 24 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Воронова О.А., руководитель проекта	Окружнова А.В., инженер проекта
Составление и утверждение технического задания	О	
Подбор и изучение материалов		И
Календарное планирование работ по теме	О	И
Теоретическое и экспериментальные исследования	О	И
Обобщение и оценка результатов	О	И
Разработка технической документации	О	И
Оформление комплекта документации		И

Степень участия в проекте может характеризоваться следующим образом: *Ответственный* (О) – лицо, отвечающее за реализацию этапа

проекта и контролирующее его ход. *Исполнитель* (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

4.3.7 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. План управления коммуникациями приведен в таблице 25.

Таблица 25 – План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Статус проекта	Руководитель проекта	Представителю заказчика	Ежеквартально
2	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Участникам проекта	Еженедельно
3	Документы и информация по проекту	Ответственное лицо по направлению	Руководителю проекта	Не позже сроков графиков и контрольных точек
4	О выполнении контрольной точки	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Не позже дня контрольного события по плану управления

4.3.8 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информация по данному разделу представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	наступление	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Неисправность прибора	Остановка работы	4	5	Высокий	Своевременное техническое обслуживание	Неправильная эксплуатация
2	Качество исследуемого объекта	Невыполнение заданной работы в срок	3	5	Средний	Своевременное поступление образцов на анализ	Неправильное хранение
3	Количество исследуемого объекта	Невыполнение заданной работы в срок	4	5	Высокий	Зависимость от поставщика	Отказ участников эксперимента

4.3.9 План управления контрактами и поставками

План управления формируется в случае необходимости заключения контрактов для осуществления поставок или работ по проекту. Данные по этому разделу представлены в таблице 27.

Таблица 27– Требования к объектам контрактов

№	Объект контракта (продукт/услуга)	Требования к продукту/услуге	Требования к срокам поставки	Требования к поставщику/подрядчику
---	-----------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------------

1	Сыворотка крови	Соблюдение сроков забора крови, выделение сыворотки крови, хранение и транспортировка образцов	Не более 3 суток с момента получения объекта исследования	Поставка образцов в указанные сроки
---	-----------------	--	---	-------------------------------------

4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность. Показатели общественной эффективности учитывают социально-экономические последствия осуществления инвестиционного проекта как для общества в целом, в том числе непосредственные результаты и затраты проекта, так и затраты, и результаты в смежных секторах экономики, экологические, социальные и иные внеэкономические эффекты.

Показатели экономической эффективности проекта учитывают финансовые последствия его осуществления для предприятия, реализующего данный проект. В этом случае показатели эффективности проекта в целом характеризуют с экономической точки зрения технические, технологические и организационные проектные решения.

Кроме выше перечисленных видов эффективности можно выделить ресурсный эффект (характеризуется показателями, отражающими влияние инновации на объем производства и потребления того или иного вида ресурса), научно-технический (оценивается показателями новизны и полезности) и др.

4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}$$

Где $I_{\text{финр}}^{\text{исп}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в том числе аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Информация по данному разделу представлена в таблице 26. Из полученной таблицы можно сделать вывод, что текущий проект имеет большую эффективность по сравнению с аналогом.

Таблица 28 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

ПО Критерии	Весовой коэффициент параметра	Вольтамперометрический метод исследования	Хроматографический метод исследования
Определение антиоксидантных свойств исследуемых объектов	0,25	4	3
Рост	0,20	5	3

производительности труда пользователя			
Продолжительность анализа	0,15	5	2
Удобство в эксплуатации	0,15	5	3
Надежность	0,25	3	3
ИТОГО:	1	4,25	2,85

Многие годы общество слышит о нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме, результатом которых являются свободные радикалы. Радикальный кислород служит источником возникновения различных заболеваний, таких как, онкология, атеросклероз, различные неврологические и психиатрические патологии. Для восстановления антиокислительной защиты организма широко применяются антиоксиданты. Изучения влияния антиоксидантных составляющих фармакологических препаратов на организм человека, является перспективным исследованием в XXI веке.

В данном разделе был проведен предпроектный анализ, описана инициализация проекта. Разработка обладает хорошей перспективностью.

ГЛАВА 5 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

В данном разделе рассмотрены вопросы охраны труда, связанные с работой в учебной лаборатории во 2 корпусе НИ ТПУ, а также разрабатываются мероприятия по предотвращению воздействия на здоровье опасных и вредных факторов для работников лаборатории и создание безопасных условий труда для обслуживающего персонала в ходе выполнения работ по определению суммарной антиоксидантной активности в сыворотке крови при неврологических патологиях.

Применительно к теме данной работы, токсикологический анализ позволит спрогнозировать риски при определении антиокислительной активности сыворотки крови и способы предотвращения нежелательных последствий.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

На производстве необходимо следовать требованиям ТК РФ. Согласно Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2011 г, необходимо проводить обязательные предварительные (при поступлении на работу) и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

Необходимо руководствоваться решением от 9 декабря 2011 года N 878 О принятии технического регламента Таможенного союза "О безопасности средств индивидуальной защиты" (с изменениями на 6 марта 2018 года), так как работа предполагает использование некоторых мер предосторожности и средства индивидуальной защиты.

Во избежание несчастных случаев следует проводить обучение и проверять знания работников согласно ГОСТ 12.0.004-2015. «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Организация обучения безопасности труда. Общие положения».

Нормативную базу требований к системе обращения с медицинскими отходами составляют следующие основные документы:

Федеральный закон РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011 года (в ред. Федерального закона от 25.11.2013 № 317-ФЗ); Постановление Правительства РФ «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания» № 681 от 04.07.2012 года; Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами СанПиН 2.1.2790-10, утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 163 от 09.12.2010 года. В силу прямого указания пункта 3 статьи 49 Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и пункта 2 статьи 2 Федерального закона Российской Федерации «Об отходах производства и потребления» № 89-ФЗ от 24.06.1998 года (с изм. на 25.11.2013 года) сбор, использование, обезвреживание, размещение, хранение, транспортировка, учет и утилизация медицинских отходов осуществляются в порядке, установленном законодательством в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Действие нормативных правовых актов Министерства природных ресурсов и экологии России в области обращения с отходами не распространяются на медицинские отходы (Письмо Министерства природных ресурсов и экологии РФ «О регулировании природоохранной деятельности с медицинскими отходами» № 05-12-44/832 от 25.01.2012).

Руководителям организации, осуществляющей медицинскую и фармацевтическую деятельность, должна быть утверждена инструкция, в которой определены ответственные сотрудники и процедура обращения с медицинскими отходами в данной организации.

5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства

Виды компенсаций, предусмотренные российским законодательством работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда:

1. Сокращенная продолжительность рабочего времени, устанавливаемая для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

2. Ежегодные дополнительные отпуска, которые устанавливаются работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

3. Оплата труда работников в повышенном размере, занятых на тяжелых работах, работах с вредными и (или) опасными и иными особыми условиями труда.

4. Молоко или другие равноценные пищевые продукты, выдаваемые работникам, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда бесплатно по установленным нормам.

5. Лечебно-профилактическое питание для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда бесплатно по установленным нормам.

6. Досрочное назначение трудовой пенсии для работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, на работах в особых условиях труда.

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны

Эргономическое проектирование рабочих пространств и рабочих мест производится для конкретных рабочих задач и видов деятельности с учетом антропометрических, биомеханических, психофизиологических и психических возможностей и особенностей работающих людей.

Оно должно создать наилучшие условия для:

- размещения работающего человека с учетом рабочих движений и перемещений в соответствии с требованиями технологического процесса;
- выполнение основных и вспомогательных операций в удобном рабочем положении и с применением наиболее эффективных приемов труда;
- расположение средств управления в пределах оптимальных границ пространства перемещений человека;
- сохранения оптимального обзора источников визуальной информации при смене рабочей позы и рабочего положения;
- свободного доступа к местам профилактических осмотров, ремонта и наладки, удобства их выполнения;
- рационального размещения оборудования, безопасности рабочих.

Правильное расположение и компоновка рабочего места, обеспечение удобной позы и свободы трудовых движений, использование оборудования, отвечающего требованиям эргономики и инженерной психологии, обеспечивают наиболее эффективный трудовой процесс, уменьшают и предотвращают опасность возникновения профессиональных заболеваний.

Неправильное положение тела на рабочем месте приводит к быстрому возникновению статической усталости, снижению качества и скорости выполняемой работы, а также снижению реакции на опасности.

В результате анализа условий труда при работе в химической лаборатории можно сделать вывод, что выполнение научно-исследовательской работы требует четкого соблюдения правил техники безопасности.

5.2 Производственная безопасность

Обеспечение безопасности жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности является одним из национальных приоритетов в целях сохранения человеческого капитала.

Согласно ГОСТ 12.0.003-2015 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы.

Классификация» вредные и опасные производственные факторы по природе действия подразделяются на четыре основных группы:

- физические;
- химические;
- биологические;
- психофизические.

Для идентификации потенциальных факторов необходимо использовать ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация». Перечень опасных и вредных факторов, характерных для проектируемой производственной среды необходимо представить в виде таблицы 29.

Таблица 29 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)	Этапы работ			Нормативная документация
	Подготовка к исследованию	Исследование	Обработка результатов	
Работа с вредными химическими соединениями	+	+	+	ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1) ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2)
Работа с биологически опасным материалом	+	+	+	Постановление от 9 декабря 2010 года N 163 Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами"
Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
Превышение уровня шума	+	+	+	ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (Переиздание)
Недостаточная освещенность	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.

рабочей зоны				Актуализированная редакция СНиП 23-05-95
Электробезопасность	+	+	+	ГОСТ Р 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты
Пожаровзрывобезопасность	+	+	+	Федеральный закон РФ Технический регламент о требованиях пожарной безопасности (с изменениями на 29 июля 2017 года) (редакция, действующая с 31 июля 2018 года) №123-ФЗ от 22 июля 2008 года ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования (с Изменением N 1) ГОСТ 12.1.010-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Взрывобезопасность. Общие требования (с Изменением N 1)
Повышенный уровень электромагнитных излучений		+	+	Постановление от 30 апреля 2010 года N 48 Об утверждении СанПиН 2.2.2/2.4.2620-10 "Изменения N 2 к СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 "Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы" ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля (с Изменением N 1)

5.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов

Работа с вредными химическими соединениями

Вредные вещества

Одной из основных задач в работе, было соблюдение техники безопасности и обеспечение санитарно-гигиенических условий, устраняющий производственный травматизм и профзаболевания. На различных этапах выполнения в данной работе использовались опасные химические соединения. Такие как серная и азотные кислоты, относящиеся к

2 и 3 классам опасности соответственно, натрия гидрофосфат, полулетальная доза (ЛД50) которого составляет 15 г/кг.

Работа с биологически опасным материалом

В данной выпускной работе объектом исследования являлась сыворотка крови человека, при неврологических патологиях, проходящего терапевтическую коррекцию фармакологическими препаратами, имеющие антиоксидантные свойства.

Сыворотку крови следует рассматривать как потенциально инфицированный материал.

При работе строго соблюдалась техника безопасности, использовались средства индивидуальной защиты:

- Перчатки
- Халат
- Шапочки
- Сменная обувь

Использованная спецодежда снималась до выхода из рабочей зоны, помещалась в пластиковый контейнер и стиралась, как потенциально инфицированная.

Мытье рук было обязательным:

- перед выходом из рабочей зоны
- между физическим исследованием объекта исследования
- после снятия перчаток
- после пользования туалетом

Руки мылись с мылом под проточной водой в течение 10-15 секунд и высушивались одноразовым или бумажным полотенцем.

Руки протирались 3-5 мл антисептика (спиртовой раствор) до полного высыхания раствора на руках.

Проводилась обработка оборудования, лабораторной посуды, рабочего места. Сперва использовался моющий раствор, состоящий из смеси 0,5% раствора перекиси водорода с 0,5% раствором любого моющего

средства, затем ополаскивание под проточной водой (3-10 мин.) и дистиллированной водой в течение 30 секунд.

Отклонение показателей микроклимата

Метеорологические условия производственной среды зависят от состояния воздушной среды и характеризуются:

- температурой;
- влажностью и скоростью движения воздуха;
- тепловым излучением нагретых поверхностей оборудования и обрабатываемых материалов и изделий.

Совокупность этих факторов, характерных для данного производственного участка, называется производственным микроклиматом.

Метеорологические условия для рабочей зоны производственных помещений регламентируются санитарными правилами и нормами СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. В зависимости от характера производственных помещений, времени года, и категории выполняемой работы этот документ устанавливает оптимальные и допустимые микроклиматические условия.

В таблице 30 представлены оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах.

Таблица 30 – Оптимальные нормы показателей микроклимата

Сезон года	Категория тяжести выполняемых работ	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения, м/с
Холодный	IIa	19-21	60-40	0,2
Теплый	IIa	20-22	60-40	0,2

По замерам в лаборатории относительная влажность воздуха составляет 40-45 %, а температура воздуха 19-22 °С. Эти показатели относятся к оптимальным условиям.

Летом помещения проветриваются с помощью вентиляторов. В зимнее время температура поддерживается центральным отоплением.

Для того чтобы постоянно поддерживать нормальные параметры микроклимата в лаборатории была установлена система вентиляции, предназначенная для подачи чистого воздуха и удаления из рабочей зоны загрязненного воздуха. Кроме этого установлена локальная система в виде местной вентиляции – вытяжной, где загрязненный воздух удаляется от места его возникновения вентиляторами. Для этого применяют вытяжной шкаф, внутри которого проводят работу с химическими реактивами.

Превышение уровня шума

Измерение шума проводят с целью оценки его на рабочих местах или рабочих зонах для сопоставления с требованиями санитарных норм, а также для оценки шумовых характеристик оборудования, с целью разработки мероприятий по борьбе с шумом.

Уровни шума не должны превышать значений, установленных в ГОСТ 17187-81 и проводится не реже двух раз в год.

По ГОСТ 12.1.003-83 нормируются параметры шума и составляют максимально 80 дБ.

Недостаток освещенности рабочей зоны

Правильное освещение помещений и рабочих мест – один из главных элементов благоприятных условий труда. При правильном освещении повышается производительность труда, улучшаются условия безопасности, снижается утомляемость. Неправильное и недостаточное освещение может привести к созданию опасных ситуаций. Наилучшие условия для полного зрительного восприятия создает солнечный свет.

Искусственное освещение предусматривается в помещениях, в которых недостаточно естественного света, или для освещения помещения в часы суток, когда естественная освещенность отсутствует. Искусственное освещение может быть:

- общим (все производственные помещения освещаются однотипными светильниками, равномерно расположенными над освещаемой поверхностью и снабженные лампами одинаковой мощностью);

- комбинированным (к общему освещению добавляется местное освещение рабочих мест светильниками, находящимися у аппарата, станка, приборов и т.д.).

Исследования, проводимые в лаборатории, по характеру зрительной работы относятся к работам высокой точности (наименьший объект различения 0,5–1 мм).

Электробезопасность

В ходе работ по исследованию суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови использовались следующие приборы:

- Вольтамперометрический анализатор антиоксидантной активности «Анализатор ТА-2» (ООО «НПП Полиант» г. Томск, Россия) в комплекте с персональным компьютером,

- рН-метра-150М (Россия), для определения рН растворов рН-метр-150М комплектуется электродом ЭСКЛ-08М и автоматическим термокомпенсатором ТКА-8М.

Основные причинами воздействия тока на человека являются: появление напряжения на металлических частях оборудования в результате повреждения изоляции. Наибольшую опасность при эксплуатации электрических устройств и проведении ремонтно-профилактических работ представляет поражение электрическим током вследствие присоединения к токоведущим частям аппаратуры и к частям прибора, находящимся под напряжением. Наиболее опасным для человека является переменный ток с частотой 20 – 100 Гц. Опасным является ток, равный 0,001 А, а смертельный 0,1 А.

Помещение лаборатории согласно ГОСТ Р 12.1.019-2009 относится к 1-ой категории по условиям опасности поражения электрическим током, без опасности поражения электрическим током, в которых отсутствуют условия,

создающие повышенную или особую опасность. Для предотвращения воздействия тока на человека в лаборатории выполнялись следующие условия:

1. Соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем закрытия (заземление электрооборудования);
2. Ограждения токоведущих частей;
3. Применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств для предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
4. Применение предупреждающей сигнализации, надписей;
5. Целостность электрооборудования.

Кроме того, для адекватной работы приборов в помещении поддерживались следующие условия:

1. Температура окружающей среды 19-21 °С;
2. Относительная влажность 40 – 45 %.

Окружающая среда — невзрывоопасна, не содержащая значительного количества токопроводящей пыли, агрессивных газов.

Безопасность работы обеспечена в конструкции электрооборудования. Металлический корпус приборов исключает возможность прикосновения к токоведущим частям, имеется зануление (класс защиты 1). В электрической схеме оборудования предусмотрен выключатель со световой сигнализацией для включения прибора.

Пожаровзрывобезопасность

При работе в лаборатории опасность пожаров и взрывов зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а также от наличия источников загорания и условий для быстрого распространения огня.

В лаборатории ИШПР физической и аналитической химии, где проводились исследования предприняты все необходимые по нормативным документам меры для предотвращения возникновения пожаров. При

возникновении пожара необходимо, согласно Федеральному закону РФ Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, принять все меры по его локализации и тушению. Для этого всегда обеспечен проход между лабораторными столами, выходы не загромождены. При возникновении загорания все сотрудники знают инструкции и план эвакуации, в соответствии с заранее разработанной программой.

Для тушения возможного загорания и пожаров лаборатория оснащена специальным оборудованием:

1. Огнетушитель углекислотный газовый типа ОУ-2 для тушения всех видов горючих веществ и электроустановок, кроме веществ, горящих без доступа воздуха.

2. Ручной пенный огнетушитель ОХП, применяемый для тушения установок, находящихся под напряжением.

3. Порошковый огнетушитель ОПС-10, предназначен для тушения небольших очагов возгорания щелочных металлов.

4. Асбестовое одеяло, которое используется при тушении обесточенных электропроводов, горячей одежды.

5. Ящик с песком для тушения обесточенных горящих на горизонтальной поверхности проводов.

Для обнаружения пожара, оповещения и эвакуации людей установлена система пожарной сигнализации и разработан план эвакуации, с которым ознакомлены сотрудники лаборатории.

Таким образом, лаборатория, оснащена всеми противопожарными устройствами и соответствует требованиям пожарной безопасности.

Повышенный уровень электромагнитных излучений

Источником электромагнитного излучения являются монитор и системный блок. Длительное воздействие электромагнитного поля на организм человека может вызвать нарушение функционального состояния нервной и сердечнососудистой систем. Это выражается в повышенной утомляемости, снижении качества выполнения рабочих операций, изменение

кровенного давления и пульса. Допустимые уровни напряженности электрических полей зависят от времени пребывания человека в контролируемой зоне.

5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя

По степени электробезопасности помещения лаборатории относятся к категории помещений без повышенной опасности. Для этого типа помещений устанавливается величина напряжений, не требующая специальных мер защиты – 230 В.

Для химических лабораторий, в которых применяются электроприборы общего назначения, основные правила безопасной работы следующие:

1) Разрешается пользоваться лишь исправными приборами. Соединительные шнуры должны иметь неповрежденную изоляцию и быть ошлангованными.

2) Все крупные электроприборы в металлических корпусах необходимо снабжать защитным заземлением.

3) Все монтажные работы, а также присоединения и отсоединения проводов производятся только на установке, полностью отключенной от электросети.

4) Следует избегать прикосновения к проводникам, находящимся под напряжением.

5) Нельзя вынимать вилку из штепсельной розетки, дергая ее за шнур.

Запрещается включать приборы в электросеть без проверки заземления.

В случае замыкания в приборе немедленно отключают его от сети, при замыкании внешней сети отключают рубильник на распределительном щите.

В соответствии [24] для защиты статического электричества оборудование необходимо заземлить, рабочие места должны быть снабжены резиновыми ковриками.

В качестве основных мероприятий по защите от статического электричества и вторичных проявлений молний для предупреждения возможности возникновения опасных искровых зарядов с поверхности оборудования, перерабатываемых веществ, а также с тела человека предусматривается:

- заземление оборудования, емкостей и коммуникаций, в которых они возникают или могут накапливаться;
- применение материалов, увеличивающих электропроводимость диэлектриков (графит, сажа);
- общее и местное увлажнение воздуха в опасных местах помещений до 70 % относительной влажности или увлажнение поверхности электризующего материала.

5.3 Экологическая безопасность

Охрана окружающей среды и рациональное использование природных ресурсов имеет огромное экономическое и социальное значение.

Воздействие на атмосферу.

В лабораторных условиях используют кислоты в малых количествах и чаще всего в разбавленном виде, поэтому выделение паров так же очень малы. Несмотря на это, работа с кислотами должна проводиться в вытяжном шкафу, чтобы выбросить вредные газы и пары через вентиляцию в открытую атмосферу.

Воздействие на гидросферу.

В аналитической лаборатории используют небольшое количество воды, в основном для промывки электродов, мытья химической посуды и разбавления растворов и химических веществ.

В лаборатории используют кислоты как концентрированные, так и в разбавленном виде. Так как нельзя сливать использованные

концентрированные кислоты и щелочи в раковину, предварительно их разбавляют водой до нейтральной среды (рН 5,5), что позволяет утилизировать их в канализацию.

Воздействие на литосферу.

В процессе лабораторных исследований образуются твердые отходы, такие как: стеклянный бой посуды, отработанный биологический материал (сыворотка крови), средства индивидуальной защиты (перчатки). Бой посуды, предварительно очищенный от загрязнений, утилизируют в специальный контейнер, который затем вывозится в пункты переработки отходов. Отработанный биологический материал и средства индивидуальной защиты, подвергают обязательной дезинфекции на месте их образования. Обеззараженные отходы собирают в одноразовую герметичную упаковку желтого цвета.

Одноразовые емкости желтого цвета с отходами класса Б маркируют надписью: «Опасные отходы – «Класс Б» с указанием названия лаборатории, кода учреждения, даты, фамилии ответственного за сбор отходов лица. Дальнейшую утилизацию отходов проводят централизованно специальным автотранспортом на полигон ТБО. Сбор и утилизацию отходов производят службы, имеющие лицензию на обращение с медицинскими отходами.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Одним из важнейших факторов в безопасности жизнедеятельности людей является подготовленность к чрезвычайным ситуациям.

Чрезвычайная ситуация (ЧС) – это совокупность таких обстоятельств, которые сопровождаются разрушениями зданий, сооружений, материальных ценностей, поражению и гибелью людей.

Чрезвычайную ситуацию можно квалифицировать следующим образом:

- ЧС, связанная с производственными авариями (пожары, взрывы, выброс вредных веществ в окружающую среду)
- ЧС, связанная со стихийными бедствиями (землетрясения, наводнения, ураганы, смерчи, снежные бури, заносы, оползни, обвалы, эпидемии, лесные и торфяные пожары).
- ЧС конфликтного характера (вооруженное нападение, волнения в отдельных районах, вызванные выступлениями экстремистских групп, применения оружия массового поражения).

Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС, пожаро - и взрывобезопасность

Помещения лаборатории должны отвечать требованиям пожарной безопасности согласно ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения согласно ГОСТ 12.4.009-83.

При работе в лаборатории опасность пожаров и взрывов зависит от физико-химических свойств и количества имеющихся в лаборатории материалов, веществ, от конструктивных особенностей и режима работы оборудования, а также от наличия источников загорания и условий для быстрого распространения огня. В лаборатории ИШПР физической и аналитической химии, где проводились исследования, предприняты все необходимые по нормативным документам меры для предотвращения возникновения пожаров. При возникновении пожара необходимо, согласно нормативному документу, принять все меры по его локализации и тушению. Для этого всегда обеспечен проход между лабораторными столами, выходы не загромождены. При возникновении загорания все сотрудники знают инструкции и план эвакуации, в соответствии с заранее разработанной программой. Для тушения пожаров, в случае их возникновения, в лаборатории имеются следующие средства:

– ручной пенный огнетушитель ОХП-10, предназначенный для тушения пожаров твердых горючих материалов, легковоспламеняющихся и горючих жидкостей;

– ручной воздушно-пенный огнетушитель ОВП-10, предназначенный для тушения разных веществ и материалов, кроме щелочных металлов и веществ, процесс горения которых происходит без доступа воздуха, а также электроустановок, находящихся под напряжением;

– асбестовое одеяло, которое используется при тушении обесточенных электропроводов, горячей одежды;

– ящик с песком для тушения обесточенных горящих на горизонтальной поверхности проводов.

При аварийных ситуациях с сывороткой крови проводят мероприятия по локализации и ликвидации последствий аварии:

При авариях с патогенным материалом работу немедленно прекращают, ставят в известность руководителя отделения или лицо замещающее его.

Проводится обеззараживание места аварии. Объем и вид дезинфекции определяются характером аварии или как указано ниже.

При обработке места аварии персонал надевает спецодежду и перчатки устойчивые к проколу.

При попадании крови/сыворотки крови на слизистые и поврежденную кожу проводят медицинское наблюдение за пострадавшим в течение года и обследованием на ВИЧ- инфекцию и вирусные гепатиты сразу после «аварийной ситуации», через 6, 12 недель, 6 месяцев и год.

Обеззараживание, при попадании сыворотки крови на кожу и слизистые:

- В случае загрязнения кожных покровов кровью или другими биологическими жидкостями следует немедленно обработать их в течение 2-х минут тампоном, смоченным 70⁰ спиртом, вымыть под проточной водой с мылом и вытереть одноразовым полотенцем.

-
- При подозрении попадания биологических жидкостей на слизистые оболочки глаз их немедленно промывают слабым раствором марганцовокислого калия в разведении 1:10000, и закапывают раствор альбумида.
- При попадании на слизистую носа - промывают струей воды и обрабатывают 1,5% раствором протаргола.
- При попадании на слизистые ротовой полости - прополаскивают 70° спиртом и сплевывают в дезраствор.

При попадании на поврежденную кожу или порезе, проколе: выдавить первую каплю крови в месте пореза, обработать спиртом, затем йодом. Заклеить лейкопластырем, надеть напальчник, а также обеспечить введение иммуноглобулина против вируса гепатита В (ИГТВ) в течение 24 часов.

Заключение:

Данное исследование предполагает работу с вредными химическими веществами (серная и азотная кислота, натрия гидрофосфат), а так же с биологически опасными веществами (сыворотка крови). Полученные результаты раздела «Социальная ответственность» содержат в себе основные рекомендации и указания, которые следует выполнять исследовании антиоксидантной активности сыворотки крови. Рассмотрены правила работы с биологически опасным материалом, а так же правильная его утилизация.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life // Biochemical Society Symposium. - 1995. - №61.
2. Sies H "Oxidative stress: oxidants, antioxidants" // Experimental Physiology. - 1997. - №82.
3. Rhee SG. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling // Science. - 2006. - №312.
4. Evelson P, Travacio M, Repetto M, Escobar J, Llesuy S, Lissi EA. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates, their cytosols // Archives of Biochemistry, Biophysics. - 2001. - №388: 2.
5. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism, function of coenzyme Q // Biochimica et Biophysica Acta. - 2004. - №1660 (1-2).
6. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SR, Webb DJ. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowl, subjects exposed to high altitude // Chest. - 2007. - №131 (5).
7. Smirnoff N. L-ascorbic acid biosynthesis // Vitamins, Hormones. - 2001. - №61.
8. Shigeoka S, Ishikawa T, Tamoi M, Miyagawa Y, Takeda T, Yabuta Y, Yoshimura K Regulation, function of ascorbate peroxidase isoenzymes // Journal of Experimental Botany. - 2002. - №53 (372).
9. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G Aspects of the structure, function, applications of superoxide dismutase // CRC Critical Reviews in Biochemistry. - 1987. - №22.
10. Никитин И.К. , Козинец Г.М.. Кровь, компоненты крови, фракционирование, качество и стандарты.-2002.-№4.Т-47.-С.36-40
11. Мальцев В.П., Семьянов К.А., Тарасов П.А..Способ проведения анализов крови и анализатор крови.-2009.

- 12.Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. Москва, 22-23 сентября 2008; с. 92-4.
- 13.Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно - психические нарушения болезни Паркинсона. Неврол. Нейропсихиат. Психосомат. 2009; 2: 3-8.
- 14.Martinez-Martine P, Schapira A.H.V, Stocchi F et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinsons disease in an international setting: study using non - motor symptoms questionnaire in 545 patients. Mov Dis 2007; 22: 1623-9.
- 15.Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2003; 8 (2): 11-6.
- 16.Nodel M, Yakhno N. Effects of dopamine agonists Pramipexole on executive functions in Parkinsons disease patients. Parkinsonism and related disorders. Abstracts of the 5 th International congress on mental dysfunction in Parkinsons disease. June 12-14, Amsterdam, 2006; p. 33.
- 17.Смоленцева И.Г., Левин О.С., Иванов А.Ю. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. Москва, 22-23 сентября 2008 г., с. 108-11
- 18.Parkinson Study Group, Holloway R.G. Pramipexole Versus Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. Arch Neurol 2004; 61: 1044-53.
- 19.Bayulkem K, Lopez G. Clinical approach to nonmotor sensory fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011 Nov 15. 310(1-2):82-5.
- 20.Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000 May 18. 342(20):1484-91.

21. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrj M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. Sep 2010. 68(3):400-4.
22. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Jan 21. 328(3):176-83.
23. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 Apr 11. 66(7):976-82.
24. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, UK: Royal College of Physicians; 2006.
25. Катаева Н.Г., Замощина Т.А., Светлик М.В., Короткова Е.И., Воронова О.А., Фармокологическая коррекция когнитивных нарушений у лиц с сосудистыми факторами риска// XIV международный междисциплинарный конгресс нейронаука для медицины и психологии. 2018.
26. Короткова, Е. И. Вольтамперометрический метод определения суммарной активности антиоксидантов в объектах искусственного и природного происхождения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук / Е.И. Короткова. – Томск, 2009. - 45 с.
27. Петрова Е. В., Определение коэнзима Q10 в продукции фармацевтической и косметической промышленности методом вольтамперометрии/ Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук/ Е.В. Петрова – Томск, 2015. 26-31с.

- 28.Ларькина, М.С., Василек шероховатый как перспективный источник гепатопротективного средства. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук/ М.С. Ларькина – Самара, 2011. 11с.
- 29.Аврамчик О.А., Закономерности процесса электровосстановления кислорода в присутствии антиоксидантов и их применение в аналитической практике. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук/ О.А. Аврамчик – Томск, 2006. 31с

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

The study of the total activity of antioxidants in the blood serum of patients with Parkinson's disease using voltammetry

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Окружнова Анастасия Вячеславовна		

Консультант школы отделения ОХИ ИШПР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Воронова О.А.	к.х.н., доцент		

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Терре Д.А.	к.ф.н.		

Parkinson's disease

Parkinson's disease is a degenerative disease that progresses slowly, with the presence of tremor rest, stiffness, inhibition of movements with reduced amplitude, distorted gait and body position. This diagnosis is made based on clinical data. Treatment is necessary for restoration of vital activity of dopaminergic system in a brain by levodopa plus carbide. For patients who do not have dementia but have refractory handicap symptoms, stereotactic deep brain stimulation as well as surgery to remove the damaged area and administer levodopa and apomorphine via an infusion pump can be prescribed.

Parkinson's disease is striking around

- 0.4% of people under 40 years of age
 - 1% of people under 65 years of age
 - 10% of people under or 80 years of age

The average age at which the disease may begin to develop is approximately 57 years.

Parkinson's is usually idiopathic.

Juvenile Parkinsonism is a fairly rare disease that can be clinically detected in childhood or adolescence.

The onset of Parkinson's disease in youth, namely at the age of 21-40 years, is called the early onset. At this early onset, genetic causes are the main probability. Such forms of disease most often differ from late onset because, firstly, they progress more slowly and, secondly, they are very susceptible to dopaminergic treatment. Because of various non-motor symptoms, such as depression, pain or anxiety disorder, they can be a cause of disability.

In case of a functional disturbance in the brain, secondary parkinsonism may occur. It is expressed in dopaminergic blockade of basal ganglia, similar to Parkinson's disease, but its origin is different (drugs, cerebrovascular disease, trauma, postencephalytic residual phenomena).

Pathophysiology

Sinuclein is a neural and glial protein that can form insoluble fibrils and forms Taurus Levi (pathological protein formations within neurons).

A characteristic pathological symptom of Parkinson's disease is Levi's corpuscles filled with sinuclein and located in the nigrostriar system.

This protein can also be found in other parts of the nervous system, including neocortex (new cortex), basal core of the Mainert, hypothalamus, dorsal motor core of the vagus nerve, olfactory bulbs, sympathetic ganglia and intermuscular plexus of the gastrointestinal tract. Protein formations occur in a certain sequence, so Parkinson's disease is a manifestation of a relatively late stage of systemic sinucleinopathy[14].

Parkinson's can go on without Taurus Levy formation, but in very rare cases.

In case of the disease there may be deterioration of pigmented black substance neurons, bluish spot and other dopaminergic nuclear formations of the brain stem. Loss of black mass neurons leads to reduction of dopamine reserves in dorsal part of shell (part of basal ganglia) and causes many of the motor manifestations of Parkinson's disease.

Etiology

Parkinson's disease can often be genetically transmitted. A serious family situation associated with Parkinson's disease can be found in 10% of cases. Several unusual genes were found. In some cases it may be genetically transmitted as autosomal dominant, in others it may be autosomal recessive.

For people with a genetic predisposition, the disease may begin at an earlier age and the progression of the disease will be milder than for those who have no such predisposition

Clinical manifestations

Parkinson's disease in most cases starts to flow imperceptibly. Sometimes the first symptom is left or right arm rest tremor. Shaking of the hands may be described as slow and rough, or may be more pronounced at rest, reduced while

moving movement and disappear during sleep. It can also be observed when emotional tension or weakness increases.

At first, the hands and feet are affected, often asymmetrically. The lower jaw and tongue may also shake, but not the voice. Tremor may disappear as the disease progresses.

Muscle stiffness most often progresses regardless of the tremor. During the study of patients in the affected limb, joint movements are noted as semi rhythmic jerks due to changing severity of muscle hypertonicity, which looks like movement of gears[16].

You can always see slow motion. The amplitude of movements decreases - hypokinesia, and akinesia - another difficulty which occurs while trying to start a movement.

Muscle pain and fatigue can be caused by rigidity and hypokinesia.

Hypomimia induces a masked face, with an open mouth and sometimes blinking. It is also supplemented by sialorrhea, an excessive salivation which is a disabling factor. Speech becomes monotonous, sometimes hypophony and dysarthria are noted.

Reduced control and hypokinesias in distal muscle groups leads to micrographia and severely disrupts the patient's daily activity. Patients may suddenly stop and freeze during free movements.

Postural instability manifests itself in later stages, which can lead to a fall.

Patients find it difficult to turn around, start walking and stay. They may take short steps, at the same time, keep their hands bent around the waist, and can either wave at all or little while walking. At times, they may not specifically accelerate movements and consistently shorten steps, such a violation is called a seed gait.

This is often accompanied by "freezing" while walking. Loss of postural reflexes leads to a shift in the center of gravity and a tendency to fall forward or backward. Often, posture changes.

Approximately 1/3 of patients develop dementia. This occurs in the late stages of Parkinson's disease. The disturbance of visual and spatial orientation is an early prognostic sign, while the attack has reduced fluency of speech.

It is worth noting that insomnia or sleep disturbance is often observed. This may be the result of frequent urination or the inability to turn over in bed.

Behavioural disorders, namely the disorder of rapid eye movements during sleep, may develop. In this disorder during sleep there are episodes of pronounced physical activity, because there is no muscle paralysis that develops during sleep.

Deterioration of cognitive functions and increased derexpression may cause sleep deprivation and also lead to sleepiness.

The development of sinucleinopathy in different parts of the autonomic, nervous, and central nervous systems can often lead to neurological manifestations that are not connected with Parkinson's disease.

Due to the fact that sinucleinopathy develops in different parts of the central, peripheral and autonomic nervous system, neurological manifestations that are not related to parkinsonism can often be observed.

Symptomatic and neuroprotective therapy

Parkinson's pharmacological treatment can be divided into symptomatic and neuroprotective therapy. At present, there is no proven neuroprotective or disease-modifying therapy.

Levodopa in combination with carbidopa, a peripheral decarboxylase inhibitor, remains the gold standard in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. Carbidopa inhibits the decarboxylation of levodopa with dopamine in the systemic circulation, ensuring a wider spread of levodopa in the central nervous system. Levodopa provides the greatest anti-Parkinsonian advantage in terms of motor signs and symptoms, with the least side effects in the short term, but its long-term use is associated with the development

of motor vibrations and dyskinesia. As soon as vibrations and dyskinesia become problematic, they are difficult to solve.

Monoaminoxidase inhibitors (MAO)-B can be considered for initial treatment of early diseases. These drugs provide mild symptomatic benefits, have excellent side effect profiles and, according to the Cochrane Review, have improved long-term quality of life outcomes by 20-25%.

Dopamine agonists (ropinyrol, pramipexol) provide moderate symptomatic benefits and slow the development of dyskinesia compared to levodopa. Patients receiving oral dopamine agonists are preventively checked for side effects.

Parkinson's disease symptoms usually provide good control of motor signs of Parkinson's disease for 4-6 years. After that, despite the best medical treatment, disability often progresses and many patients develop long-term motor complications, including vibration and dyskinesia. Additional causes of disability in late illness are postural instability (balance difficulties) and dementia. Thus, the symptomatic treatment of late diseases requires different strategies.

Neuroprotective therapy aims to slow, block or reverse the progression of the disease; such therapy is defined as that one which slows the basic loss of dopamine neurons. Although it has not been proven that the therapy is neuroprotective, there remains interest in the long-term effect of MAO-B inhibitors. Other agents currently under investigation include creatine and isradipin.

The younger the patient, the more attention doctors pay to long-term considerations that should guide early treatment. Young patients have longer life spans and are more likely to develop motor fluctuations and dyskinesia. For older patients and those with cognitive impairment, less attention is paid to long-term considerations; instead, emphasis is placed on ensuring adequate symptomatic benefit in the near future, with as few side effects as possible.

For patients with motor oscillations and dyskinesia, which cannot be adequately controlled by medication, surgical intervention is considered. The main

surgical option is deep brain stimulation, which has largely replaced neuroablative lesion surgery.

Non-motor symptoms

It is now recognised that with Parkinson's disease, non-motor symptoms may be as unpleasant as motor symptoms. Motor symptoms may be classified as autonomic, cognitive/psychiatric and sensory [19] and may include depression, dementia, hallucinations, sleep disturbance with rapid eye movement, orthostatic hypotension and constipation. Non-motor symptoms may also fluctuate, especially depression, pain, numbness, paresthesia/dysesthesia, akathisia and leg rest syndrome. Recognition of non-motor symptoms of Parkinson's disease is essential for proper treatment [19].

Symptomatic therapy, early illness.

Medications commonly used for the symptomatic effect of motor symptoms in the early stages of Parkinson's disease include levodopa, monoaminoxidase (MAO)-B inhibitors and dopamine agonists.

Levodopa

Levodopa in combination with a decarboxylase inhibitor of peripheral dosage such as carbidopa remains the standard for symptomatic treatment of Parkinson's disease. It provides the greatest advantage of anti-Parkinsonism with the least side effects in the short term. However, long-term use of levodopa is associated with fluctuations and dyskinesia. Once fluctuations and dyskinesia become problematic, they are difficult to solve. These adverse effects are the reason why delaying levodopa use should be considered if other alternatives can control symptoms.

Levodopa/carbidopa is injected in low doses which are increased slowly.

Carbidopa inhibits the decarboxylation of levodopa into dopamine in the systemic circulation, which increases the delivery of levodopa into the central nervous system.

The pill that breaks down orally is biologically equivalent to an oral levodopa/carbidopa, but dissolves on the tongue without the need to swallow it with water. The tablet, which decays in the mouth, is not absorbed in the mouth, but moves in the proximal part of the small intestine (where other levodopa drugs are also absorbed). Levodopa/carbidopa is also available in combination with entacapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor. When entacapone is administered in combination with levodopa and carbidopa, the level of levodopa in plasma is higher and more stable than after taking only levodopa and carbidopa. Levodopa/carbidopa/entacapone is useful in progressive Parkinson's disease in case of patients with motor fluctuations.

Levodopa in combination with the dopa-decarboxylase inhibitor is taken in low doses and is slowly titrated to control clinical symptoms. Most patients experience a good response to a daily dose of Levodopa 300-600 mg per day (usually divided 3 or 4 times a day) for 3-5 years or longer. Dosages in excess of those needed for adequate symptom control should be avoided, as higher doses increase the risk of dyskinesia. If nausea occurs, a dose of levodopa may be taken immediately after meals. Additional measures to reduce nausea include using additional carbidopa or administering domperidone. Other side effects include dizziness and headache. Older patients are more likely to experience confusion, delusions, arousal, hallucinations and psychosis.

MAO-B inhibitors

MAO-B inhibitors such as selegiline and rasagiline can be used for early symptomatic treatment of Parkinson's disease. These drugs provide mild symptomatic benefit, have excellent side effect profiles and can improve long-term results. These characteristics make MAO-B inhibitors a good choice as an initial treatment for many patients. When MAO-B inhibitors alone are not sufficient to provide good control of motor symptoms, another drug (e.g. dopamine agonist or levodopa) can be added.

Selegiline is indicated as an adjunctive therapy (5 mg every morning;

maximum, 10 mg/day) in the treatment of Parkinson's disease in case of patients treated with levodopa/carbidopa. Razagilin is prescribed for the treatment of signs and symptoms of Parkinson's disease as an initial monotherapy (1 mg/day) and as an adjunctive therapy (0.5-1.0 mg/day) to levodopa. Potential side effects include nausea, headaches and dizziness.

Dopamine agonists

Initial treatment with dopamine agonists, to which levodopa can be added if necessary, in prospective, double-blind studies is associated with fewer motor vibrations and dyskinesia than with levodopa alone. Subsequent analysis of these studies shows that the advantage of dopamine agonists in slowing down motor symptoms is related to their ability to slow down the need for levodopa/carbidopa. [20] The widely used dopamine agonists include pramipexol and ropinirol.

Dopamine agonists provide symptomatic benefits comparable to levodopa/carbidopa in early disease, but these agents are not effective enough to independently control signs and symptoms in more advanced disease. They provide moderate symptomatic benefit and rarely cause fluctuations and dyskinesia themselves, but they have more adverse effects than levodopa, including somnolence, hallucinations, swelling and impaired pulse control. However, these side effects are resolved when the dose is reduced or medication is discontinued.

Dopamine agonists are usually intended for young people (< 65-70 years) who are cognitively intact. When dopamine agonist (with or without MAO-B inhibitor) no longer provides good control of motor symptoms, levodopa can be added. However, dopamine agonists can provide good symptom control for several years before levodopa is needed.

For patients aged 65-70 years, doctors make judgements based on general health and cognitive status. The stronger and more cognitively healthy a patient is, the more likely it is that doctors will treat him with a dopamine agonist before administering levodopa and add levodopa/carbidopa when necessary. For

patients with cognitive impairment and over 70 years of age who may be prone to side effects such as hallucinations from dopamine agonists, and for those who are likely to require treatment only for a few years, doctors may choose not to use dopamine agonist and instead rely on levodopa/peripheral decarboxylase inhibitor as a primary symptomatic treatment.

When administering dopamine agonist, it is important to start at a low dose and slowly increase. The dose should be titrated up until symptoms are controlled, the maximum dose is reached or side effects occur.

The most common side effects of dopamine agonists are nausea, orthostatic hypotension, hallucinations, drowsiness and impaired pulse control. Nausea can usually be reduced if the patient takes medication after eating.

Patients taking dopamine agonists should be regularly asked about drowsiness, sudden onset of sleep and impulse control disorders such as pathological gambling, shopping, internet use and sexual activity. These side effects are usually resolved when you reduce your dose or stop taking medication. Patients should be warned not to drive if they experience excessive drowsiness. They should also be warned about the possibility of impulse control disorders and should be told if such effects occur.

Anticholinergic agents

Anticholinergic drugs can be used for patients who have a tremor disability that is not adequately controlled with dopaminergic drugs, but who are not first-line drugs because of their limited efficacy and the possibility of neuropsychiatric side effects. Anticholinergic agents provide good tremor relief in about 50% of patients, but do not contribute to significant improvements in bradykinesia or rigidity. Because tremor can react to one anticholinergic agent but not to another, a second anticholinergic agent can usually be tried if the first fails. These drugs should be injected in small doses and slowly increased to minimize side effects, which include memory difficulties, confusion and hallucinations. Adverse cognitive effects are relatively common, especially in older persons.

One of the most commonly used anticholinergic agents is trihexiphenidyl.

The initial dose of trihexyphenidyl should be low and increase gradually. It is recommended to start therapy with one dose of 1 mg. The dose may be titrated 1 mg each week or so, until a total of 4-6 mg per day has been given or until satisfactory control has been achieved. Some patients may require higher doses. Benztropin (Cogentin) with an initial dose of 0.5-1 mg per day at night is also widely used. Doses may be titrated at weekly intervals in steps from 0.5 mg to a maximum of 6 mg/day.

Amantadine

Amantadine is an anti-viral agent with antiparkinson activity. Its mechanism of action is not fully understood, but amantadine seems to potentiate dopaminergic reactions of the CNS. It can release dopamine and norepinephrine from storage sites and prevent the repeated intake of dopamine and norepinephrine. Amantadine may offer additional benefits to patients experiencing maximum or diminishing effects from levodopa.

Amantadine is usually administered at a dose of 100 mg per day and slowly increased to an initial maintenance dose of 100 mg 2 or 3 times a day. The most dangerous potential side effects of amantadine are confusion and hallucinations.

Common side effects include nausea, headache, dizziness and insomnia. Less commonly reported side effects include anxiety and irritability, ataxia, live reticularization, peripheral edema and orthostatic hypotension.

In a small cross-sectional study, amantadine was found to improve the pathological gambling associated with Parkinson's disease[21]. However, in a large cross-sectional study amantadine was associated with a higher prevalence of impulse control disorders, including gambling. Thus, further research is needed to understand the role of amantadine as a cure or cause of pulsed control disorders in Parkinson's disease patients.

Symptomatic therapy, progressive disease.

Motor vibrations

Patients initially experience stable, steady benefits throughout the day in response to the levodopa. However, after a few months or years, many patients notice that the advantage of immediately releasing the levodopa/carbidopa disappears after 4-5 hours. Over time, this reduced response time becomes increasingly fleeting and clinical status fluctuates more and more closely according to the peripheral concentration of levodopa. Eventually, the effect lasts only about 2 hours. The time when medications are beneficial for bradykinesia, rigidity and tremor is called "on" time, and the time when medications are not beneficial is called "off" time.

The treatment of motor oscillations with no peak dyskinesia dose is relatively simple. Several different strategies, individually or in combination, can be used to provide more stable dopaminergic therapy. Possible strategies include the following:

- Dopamine agonist, catechol-O-methyltransferase inhibitor, monoamine oxidase inhibitor (MAO)-B or selective adenosine antagonist
- Levodopa is dosed more often
- Levodopa dose increase
- Levodopa Intermittent Inhalation Dose Supplementation
- Transfer from instant release to sustained release of levodopa/carbidopa or levodopa/carbidopa/entacapone
- Continuous intrajunction infusion of carbidopa/levodopa enteral suspension.

Dyskinesia

A few months - years after levodopa administration, many patients develop peak dyskinesia consisting of choreiform - twisting/turning movements that occur at dopamine peak levels produced by levodopa. At present, increased dopamine stimulation is likely to worsen dyskinesia peak dosage, and decreased dopamine stimulation may worsen Parkinson's motor signs and increase resting time. The therapeutic window lies above the threshold needed to improve symptoms (at threshold) and below the threshold for peak dyskinesia dose

(dyskinesia threshold). The therapy window will narrow over time due to the progressive reduction of the dyskinesia peak threshold.

Although many patients prefer mild dyskinesia at a bad time, the doctor must admit that dyskinesia may be severe enough to cause anxiety, either to interfere with the patient's activity or to cause discomfort. Asking patients about how they feel in their spare time and during dyskinesia is important for optimal titration of medication. It may be helpful if the patient completes a diary; the time scale in a diary should be divided into half-an-hour sections, where the patients indicate if they have dyskinesia, or no problematic dyskinesia. The goal of medical care is to minimize downtime for problematic dyskinesia. Another way is to maximize downtime without problematic dyskinesia.

Treatment of motor vibrations in dyskinesia

Treatment of patients with both motor fluctuations and problematic peak dyskinesia may be difficult. The aim of treatment in this situation is to provide as much functional time as possible during the day. This is achieved by maximizing the time without problem dyskinesia. An attempt is made to reduce both resting time and the time required to treat the problematic or disabling dyskinesia. Unfortunately, reducing dopaminergic therapy can increase resting time, and increasing dopaminergic therapy can exacerbate peak dyskinesia.

For patients receiving levodopa/carbidopa preportatives, changing to infrared levodopa/carbidopa often provides a more consistent and predictable dosing cycle and allows finer titration. Smaller doses of levodopa are usually prescribed more often. Sufficient doses should be sought to ensure benefit without causing problem dyskinesia. The time before wear then determines the appropriate interval between doses. An extreme option for this strategy is to use a liquid levodopa, a solution by which the dose can be titrated and injected finely every hour.

Inhibitors inhibit Levodopa's peripheral metabolism to 3-O-methyldopa, thereby extending the half-life of Levodopa and making more Levodopa available for transportation through the hematoencephalic barrier for

a longer period of time. Because of the potential risk of hepatotoxicity with tolkapone, liver function monitoring is necessary and the drug should only be used for patients who experience motor fluctuations on levodopa, which cannot be adequately controlled with other drugs. In dyskinesia, the dose of levodopa should be reduced. In case of patients already suffering from dyskinesia, the dose of levodopa is often reduced by 30-50% with tolkapone administration.

Entacapone is an inhibitor that does not cause hepatotoxicity; liver function tests are not required when using this drug. Levodopa/carbidopa/entacapone is currently available as a drug combination for Parkinson's disease.

Similarly, dopamine agonists can be added to levodopa to try to smooth the reaction. If the patient has both fluctuations and dyskinesia on levodopa, adding dopamine agonists is likely to reduce the severity of the disease and may slow down dyskinesia and motor fluctuations; then an attempt can be made to reduce the dose of levodopa.

Tremor

Levodopa/carbidopa, dopamine agonists and anticholinergics provide good tremor returns in about 50-60% of patients. If the patient experiences unpleasant tremor and symptoms cannot be adequately controlled with one drug, another should be tried. If the tremor cannot be adequately controlled with medication, surgical therapy may be considered at any time during the illness.

Assumed neuroprotective therapy

Neuroprotective therapy is defined as the one that slows down the major neuronal loss. At present, there are no proven neuroprotective therapies for Parkinson's disease. If neuroprotective therapy in Parkinson's disease were available, it would be applied from the moment of diagnosis onwards. At present, monoamine oxidase (MAO)-B, selegiline and rasagiline inhibitors are the ones with the greatest interest in possible neuroprotective therapy. Other agents of interest include creatine and isradipin. Clinical trials have not supported the neuroprotective effect of vitamin E or coenzyme Q10.

Selegiline

Selegiline is an irreversible MAO-B inhibitor. In humans, dopamine is metabolized in the brain by MAO-B, and blocking this enzyme will reduce dopamine metabolism. The study convincingly demonstrates that Selegiline slows down the need for levodopa therapy in the early stages of Parkinson's disease. The Parkinson's study group evaluated the ability of selegiline and tocopherol to delay the progression of clinical disability in early Parkinson's disease by randomizing 800 patients to receive selegiline (10 mg/day) or placebo and tocopherol (2000 ME/day) or placebo. Patients who received selegiline with placebo or tocopherol did not require levodopa therapy over a significantly longer period. Patients who received placebo needed levodopa on an average of 15 months after admission, while patients who received selegiline needed levodopa protected against attacks on average after 24 months[22].

Since it was noted that selegiline provides a small but statistically significant symptomatic (early) benefit, it is impossible to determine whether the neuroprotective effect contributed to the delayed need for levodopa[22].

In another study, patients with early Parkinson's disease who received selegiline over a 7-year period experienced less clinical progression and needed less levodopa than patients who received placebo. In this study, Parkinson's patients with early Parkinson's disease were randomized to take selegiline or placebo and added levodopa if necessary. Selegiline is the drug that first aroused widespread interest as a possible neuroprotector for Parkinson's disease.

Laboratory research continues to provide evidence that selegiline has a neuroprotective effect on dopamine neurons independently of MAO-B inhibition. Selegiline has been reported to protect dopamine cells in mice from toxicity (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), even if administered with a delay sufficient to oxidize (1-methyl-4-phenylpyridine), an effect that cannot be attributed to MAO-B inhibition.

In cell culture systems, the neuroprotective effect of selegiline is mediated by the synthesis of new proteins. Selegiline induces transcription events leading to increased synthesis of antioxidant and antiapoptotic proteins. Available data indicate that one of the selegiline metabolites, desmethylselegiline, is an active neuroprotection agent. It is possible that amphetamine selegiline metabolites may interfere with its neuroprotective action.

Razagilin

Razagilin is also a MAO-B inhibitor, which exhibits neuroprotective effects in cell culture and animal models. Possible disease-modifying effects of Razagilin were studied in two-phase long-lasting research. In course of such studies, subjects were randomized to be treated with an active study drug or placebo followed by an active study drug intake. This created two phases within the study. In Phase I, one group receives a placebo and the other one - an active study drug, in Phase II, both groups receive an active study drug. If phase II is long enough to ensure complete washing of symptomatic effects, then any differences between the groups at the end of the study must be due to the long-term benefits (i.e., disease modification) that only those groups who received active treatment during Phase I, can experience.

According to the intake schedule it is suggested that the half of the subjects in the study take the trial drug from day 1 and the other half take the placebo. However, halfway through the study, the placebo group moves from placebo to the trial drug. If the drug is really helpful in slowing down the progression of the disease, those who started the placebo should never catch up with those who have been tested since the beginning of the trial.

Levodopa

Evidence from clinical trials suggests that levodopa therapy in the early stages of Parkinson's disease has the potential to slow the progression or have long-term effects on disease symptoms. However, neuroimaging studies also indicate that loss of nerve terminals of dopamine may be accelerated or dopamine terminals may be modified using levodopa. In the Parkkinen et al.

study, which assessed whether the chronic use of levodopa accelerates pathological processes in the brain at parkinsonism, the researchers found no such progression, based on the number of nigro neurons and pathology of Lewy's body. Nevertheless, to avoid motor complications it is necessary to use the lowest dose necessary for maintenance of good functioning. More research is needed to determine whether levodopa accelerates, slows down or does not affect the progression of the disease.